

NOTE TO USERS

This reproduction is the best copy available.

UMI[®]

**FORMATION STÉRÉOSÉLECTIVE DE CENTRES QUATERNAIRES
EN UTILISANT LE *P*-MENTHANE-3-CARBOXALDÉHYDE ET SON APPLICATION À
LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA (+)-EUPHOCOCCININE ET LA (-)-ADALINE**

par

Mélissa Arbour

Mémoire présenté à la Faculté des sciences en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, avril 2009



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-49447-9

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-49447-9

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Le 8 avril 2009

le jury a accepté le mémoire de Mme Mélissa Arbour dans sa version finale.

Membres du jury

M. Claude Spino
Directeur
Département de chimie

M. Claude Legault
Membre
Département de chimie

M. Eli Zysman-Colman
Président-rapporteur
Département de chimie

SOMMAIRE

Ce mémoire décrit les efforts effectués pour le développement d'une méthodologie vers la formation stéréosélective de centres quaternaires complètement carbonés. Dans le laboratoire Spino, de nombreuses méthodologies ont déjà été développées pour la formation de centres tertiaires et quaternaires carbonés, aminés ou soufrés, ainsi que leurs applications dans la synthèse de différents squelettes et molécules naturelles. Toutes ces approches sont basées sur l'utilisation d'un auxiliaire chiral, le *p*-menthane-3-carboxaldéhyde. Dans cette continuité, le développement d'une nouvelle méthodologie pouvant former des centres quaternaires tout en introduisant une fonction carbonyle était souhaitable. Cette approche pourrait ensuite être appliquée à la synthèse de deux alcaloïdes, soit l'euphococcinine et l'adaline.

Le premier chapitre porte sur l'utilisation de complexes π -allyles de palladium vers la formation stéréosélective de centres tertiaires et quaternaires. La synthèse des substrats allyliques nécessaires obtenus par une addition stéréosélective d'un vinylmétal sur le *p*-menthane-3-carboxaldéhyde est d'abord abordée. Les différentes approches envisagées en utilisant des réactions catalysées par le palladium sont ensuite décrites.

Le deuxième chapitre est dédié aux efforts déployés pour la formation stéréosélective de centres quaternaires carbonés via les réarrangements sigmatropiques [3,3].

Enfin, le troisième chapitre relate l'application de la méthodologie développée à la synthèse totale de la (+)-euphococcinine et de la (-)-adaline, deux alcaloïdes naturels.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, le professeur Claude Spino, pour m'avoir confié ce projet et pour m'y avoir guidé tout au long de ma maîtrise. Merci pour nos discussions, si rares soient-elles, mais combien importantes! Merci de m'avoir fait confiance en me laissant gérer librement ce projet, sans pour autant me laisser sans ressources!

Merci à tous mes collègues du laboratoire Spino : Stéphane, David, Patrice et Amélie (les doyens, les références) et, bien sûr, merci aussi à Alexandre, Dana, Francis, Jasmin, François, Simon, Pascal, Christophe et Riadh. Merci pour votre savoir et votre expérience que vous avez bien voulu partager avec moi au cours de nos nombreuses discussions à propos de la chimie et bien d'autres sujets. Et Dana, je vais m'ennuyer de nos sorties de filles!

Merci aux professionnels du département de chimie pour leur soutien, dont M. Gaston Boulay (spectrométrie de masse), M. Normand Pothier (spectroscopie RMN) ainsi que Mme Solange Thériault (administration).

Merci à ma famille : ma mère Sylvie, mon père André, ma p'tite sœur Catherine, qui m'ont encouragée et endurée pendant toutes ces années d'études. Merci de m'avoir permis de décrocher de la chimie de temps en temps!

Et finalement, merci à David, mon copain, pour sa compréhension, son support et son attention au cours de la dernière année. Ce fût grandement apprécié, surtout que je sais que je n'ai pas toujours été facile...

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	II
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIÈRES	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES	X
LISTE DES ÉQUATIONS	XI
LISTE DES SCHÉMAS	XII
INTRODUCTION	1
I.1. Formation de centres tertiaires et quaternaires non racémiques en utilisant les métaux de transition	1
I.1.1. Alkylation allylique catalysée par le palladium	1
I.2. Formation de centres quaternaires non racémiques via les réarrangements sigmatropiques.....	7
I.2.1. Réarrangement sigmatropique [3,3] en général	7
I.2.2. Réarrangements de Carroll, de Eschenmoser, de Claisen-Ireland, de Johnson-Claisen et autres.....	8
I.2.3. Réarrangement de Claisen par transéthérification.....	11
I.3. Euphococcinine et adaline	12
I.3.1. Isolation, structure et synthèses.....	12
I.3.2. <i>p</i> -Menthane-3-carboxaldéhyde comme auxiliaire chiral.....	14
I.3.3. Études précédentes vers les synthèses de l'euphococcinine et de l'adaline	16
I.3.4. Rétrosynthèse proposée.....	19
CHAPITRE 1: VERS LA FORMATION DE CENTRES TERTIAIRES ET QUATERNAIRES CHIRAUX EN UTILISANT LES COMPLEXES Π -ALLYLES DE PALLADIUM OBTENUS DE SUBSTRATS ALLYLIQUES SYNTHÉTISÉS À PARTIR DU MENTHYLALDÉHYDE	21
1.1. Introduction.....	21
1.2. Formation de centres tertiaires chiraux en utilisant les complexes π -allyles de palladium	21
1.2.1. Synthèse des substrats allyliques	22
1.2.2. Développement des conditions pour une alkylation allylique	24

1.2.3. Modification du substrat modèle et suite du développement des conditions pour une alkylation allylique	28
1.2.4. Confirmation de la stéréochimie d'addition par dérivation.....	30
1.3. Vers la formation de centres quaternaires en utilisant les complexes π -allyles de palladium	30
1.3.1. Synthèse des substrats de départ.....	30
1.3.2. Développement des conditions pour l'alkylation allylique	32
1.3.3. Approche par décarboxylation.....	34
CHAPITRE 2 : FORMATION DE CENTRES QUATERNAIRES CHIRAUX À PARTIR DE SUBSTRATS ALLYLIQUES VIA UN RÉARRANGEMENT SIGMATROPIQUE [3,3].....	36
2.1. Introduction.....	36
2.2. Formation de centres quaternaires via un réarrangement sigmatropique [3,3].....	36
2.2.1. Réarrangements de Claisen-Ireland, de Carroll et autres	37
2.2.2. Réarrangement de Johnson-Claisen	40
2.2.3. Réarrangement de Claisen précédé d'une transéthérification catalysée par un métal	41
2.2.3.1. Catalyse par Pd^{+2}	42
2.2.3.2. Catalyse par Hg^{+2}	43
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE TOTALE DE LA (+)-EUPHOCOCCININE ET DE LA (-)-ADALINE ..	45
3.1. Introduction.....	45
3.2. Plan de synthèse.....	45
3.3. Synthèse de la (+)-euphoccinine	46
3.3.1. Synthèse de l'alcool allylique 208 à partir du menthylaldéhyde 92	46
3.3.2. Application du réarrangement sigmatropique [3,3].....	47
3.3.3. Formation du cycle à 8 membres par métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle... ..	48
3.3.4. Clivage oxydatif de l'auxiliaire chiral	52
3.3.5. Réarrangement de Curtius	55
3.3.6. Protection de l'isocyanate sous forme de carbamate et déprotection subséquente	56
3.3.7. Hydrolyse directe et cyclisation intramoléculaire	59
3.4. Synthèse de la (-)-adalinine.....	61
3.4.1. Formation de l'iodure vinylique 245 par carbocupration	61
3.4.2. Fin de la synthèse de la (-)-adalinine	63
CONCLUSION GÉNÉRALE	66
PARTIE EXPÉRIMENTALE	67
Remarques générales	67

Modes opératoires	68
RÉFÉRENCES ET NOTES	110
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS	116
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES	179

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
Aq	Aqueux
BAIB	Bis(acétoxy)iodobenzène
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyle
Bu	Butyle
<i>t</i> -Bu-PHOX	4- <i>t</i> -Butyl-2-[2-(diphénylphosphino)phenyl]-2-oxazoline
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cp	Cyclopentadiényle
CPV	Chromatographie en phase vapeur
dba	Dibenzylidèneacétone
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
e.d.	Excès diastéréoisomérique
EDCI	<i>N</i> -Éthyl- <i>N'</i> -(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Et	Éthyle
Fmoc	9-Fluorènylméthoxycarbonyle
IR	Infrarouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

Me	Méthyle
Menth	Menthyle
MS	Tamis moléculaire
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Ph	Phényle
Pr	Propyle
RCM	Métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectrométrie de masse
SMBR	Spectrométrie de masse à basse résolution
SMHR	Spectrométrie de masse à haute résolution
S _N 2'	Substitution nucléophile d'ordre 2 en position allylique
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-Tétraméthyl-1-pipéridinyloxy, radical libre
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TGDV	Tri(éthylène glycol)divinyl éther
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Tolyle
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
Troc	Trichloroéthylloxycarbonyl

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir de l'acétate 130	25
Tableau 2. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir du carbonate 131^a	26
Tableau 3. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir du trifluoroacétate 132^a	27
Tableau 4. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir du trifluoroacétate 146^a	29
Tableau 4. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir des dérivés 178 et 179^a	35
Tableau 5. Réarrangement de Claisen-Ireland et de Carroll.	38
Tableau 6. Réarrangement de Johnson-Claisen.	41
Tableau 7. Réarrangement de Claisen suite à une transéthérification catalysée par le Pd ⁺²	43
Tableau 8. Réarrangement de Claisen suite à une transéthérification catalysée par le Hg ⁺²	44
Tableau 9. Métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle. ^a	51
Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.	67

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Produits secondaires observés lors de l'alkylation allylique catalysée avec le palladium.	4
Figure 2. Alcaloïdes naturels.	12
Figure 3. <i>Adalia bipunctata</i>	13
Figure 4. Produits d'élimination 172 et 173	33
Figure 5. Produit de substitution 177	34
Figure 6. Produit de condensation de Claisen formé à partir de 169	39
Figure 7. Produits possibles suite à la métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle.	50
Figure 8. Structures possibles pour le dimère formé lors de la métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle.	51
Figure 9. Indicateurs utilisés pour l'ozonolyse.	53
Figure 10. Structure proposée d'un produit de l'ozonolyse du composé 211	54
Figure 11. Iodure vinylique 245	61

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation 1	1
Équation 2	5
Équation 3	6
Équation 4	7
Équation 5	7
Équation 6	8

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1	2
Schéma 2	3
Schéma 3	3
Schéma 4	4
Schéma 5	5
Schéma 6	5
Schéma 7	6
Schéma 8	8
Schéma 9	9
Schéma 10	9
Schéma 11	10
Schéma 12	10
Schéma 13	11
Schéma 14	12
Schéma 15	13
Schéma 16	14
Schéma 17	15
Schéma 18	16
Schéma 19	16
Schéma 21	18
Schéma 23	20
Schéma 24	21
Schéma 25	22
Schéma 26	23
Schéma 27	23
Schéma 28	24
Schéma 29	27
Schéma 30	28
Schéma 31	29

Schéma 32	30
Schéma 33	30
Schéma 34	31
Schéma 35	32
Schéma 36	32
Schéma 37	33
Schéma 38	33
Schéma 39	34
Schéma 40	36
Schéma 41	37
Schéma 42	37
Schéma 43	40
Schéma 44	40
Schéma 45	41
Schéma 46	42
Schéma 47	44
Schéma 48	46
Schéma 49	47
Schéma 50	47
Schéma 51	48
Schéma 52	49
Schéma 53	49
Schéma 54	53
Schéma 55	55
Schéma 56	55
Schéma 57	56
Schéma 58	56
Schéma 59	57
Schéma 60	58
Schéma 61	58
Schéma 62	59
Schéma 63	59

Schéma 64	60
Schéma 65	62
Schéma 66	63
Schéma 67	64

INTRODUCTION

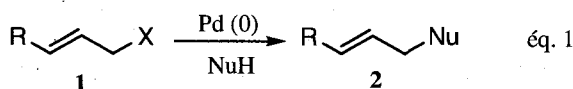
La nature humaine est ainsi faite : elle voudra toujours essayer d'imiter la nature. Cette dernière est si complexe, avec des millions d'années d'évolution, qu'il est vraiment difficile d'essayer de l'égaliser. Les chimistes n'échappent pas à cette tendance de vouloir reproduire la nature, elle qui est exceptionnellement efficace lorsqu'il est question de catalyse de réactions chimiques et de contrôle de la chiralité des molécules qu'elle fabrique. Souvent, un seul énantiomère d'une molécule est présent naturellement. Les chimistes travaillent donc à développer différentes méthodes de synthèse stéréosélectives afin de permettre la création contrôlée de centres chiraux, exercice nécessaire afin de pouvoir reproduire la nature et/ou interagir avec elle. Mais pourquoi donc vouloir fabriquer un seul énantiomère d'une molécule organique? Parce que la nature les différencie et que chacun a souvent une fonction qui lui est propre. Ainsi, un des défis de la synthèse organique encore présent aujourd'hui est la construction de centres chiraux, tertiaires et quaternaires.

I.1. Formation de centres tertiaires et quaternaires non racémiques en utilisant les métaux de transition

L'utilisation des métaux de transition en catalyse pour la formation de centres chiraux est en constante évolution. Plus spécifiquement, l'alkylation en position allylique en utilisant des complexes π -allyle de métaux de transition permet la création de centres chiraux très variés en structure.

I.1.1. Alkylation allylique catalysée par le palladium

Tout d'abord, l'alkylation allylique peut être catalysée par plusieurs métaux de transition tels que le palladium¹, l'iridium², le molybdène³, le rhodium⁴, le ruthénium⁵, etc. Chacun ayant ses propres caractéristiques, avantages et inconvénients, nous allons nous concentrer sur le plus couramment utilisé, le palladium, ainsi que sur la formation de liens carbone-carbone seulement (éq. 1).



En premier lieu, une source de Pd^0 est nécessaire pour former le complexe π -allyle à partir d'un groupement partant allylique **1** (Schéma 1). Les groupements allyliques utilisés peuvent être très variés : ester, carbonate, phosphate, alcool activé, etc.^{1a} Tout d'abord, il y a coordination entre l'alcène et le Pd^0 suivie d'une insertion oxydante formant ainsi le complexe π -allyle de palladium **5**. Ensuite, il y a ionisation du complexe, attaque du nucléophile et finalement, décomplexation du palladium pour libérer le produit d'alkylation **2**. L'addition du nucléophile se fait normalement à l'extrémité la moins encombrée du complexe et ce, habituellement sans regard à l'emplacement initial du groupement partant. Quelques exceptions sont cependant rapportées.⁶ Il est également possible d'obtenir une régiosélectivité d'addition à l'endroit le plus encombré en sélectionnant des ligands⁷ ou des substrats particuliers.⁸

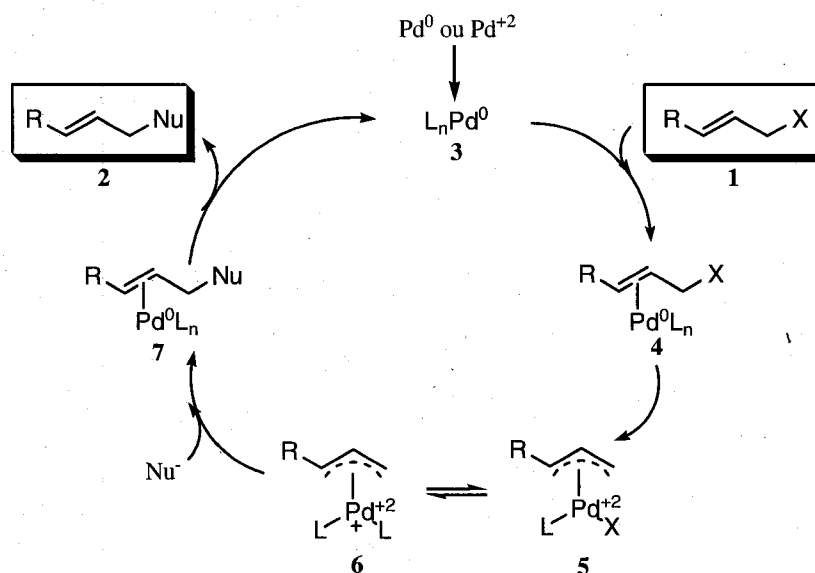


Schéma 1

Dans le cas de groupements partants ayant une stéréochimie déterminée, il y a conservation de l'information stéréochimique (Schéma 2). L'insertion oxydante se fait en bloquant une des 2 faces du complexe π -allyle, ce qui équivaut à une inversion de configuration au carbone portant le groupement partant et la nature du nucléophile décidera de l'issue stéréochimique de la prochaine étape. Un nucléophile dur subit d'abord une transmétalement avec le palladium suivie d'une élimination réductrice, ce qui donne une rétention de configuration lors de l'addition du nucléophile. Dans ce cas, le résultat stéréochimique global est une nette inversion de la configuration du carbone portant le groupement partant. Dans le cas des nucléophiles considérés mous (ce qui est utilisé dans la majorité

des alkylations allyliques), il y a une inversion de configuration pour l'addition de celui-ci sur le carbone portant le palladium et subissant l'attaque, ce qui fournit une rétention globale de la stéréochimie du carbone portant le groupement partant.

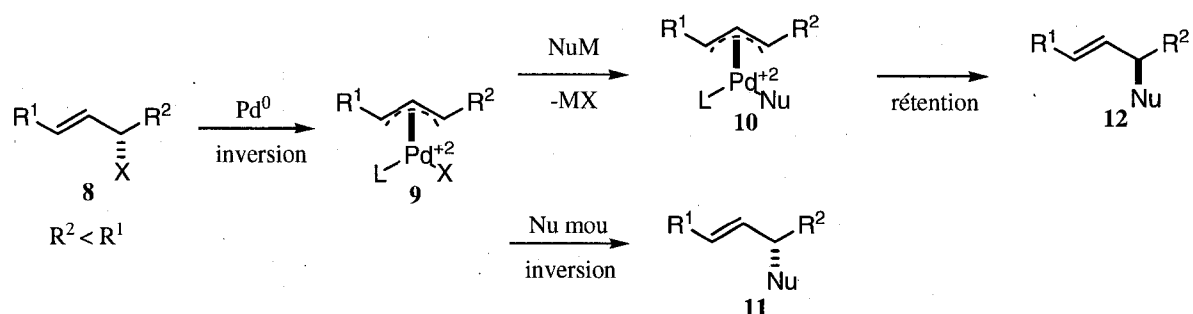


Schéma 2

Le complexe π -allyle **9** peut aussi subir une élimination réductrice conduisant à un diène au lieu de conduire au produit d'alkylation. De plus, il est aussi possible qu'une substitution nucléophile S_N2 ou S_N2' soit en compétition avec le mécanisme de l'alkylation allylique catalysée par le palladium pour conduire au produit d'alkylation.

Le groupe de Trost, en 1976, a rapporté un exemple d'alkylation allylique catalysée au palladium avec conservation de la stéréochimie sur des dérivés de stéroïdes.⁹ À partir d'un acétate allylique énantiopur **13**, la formation d'un complexe π -allyle de palladium a permis d'obtenir le produit d'addition du diméthylmalonate **14** énantiopur et ce, avec rétention de la configuration au carbone portant le groupement acétate (Schéma 3).

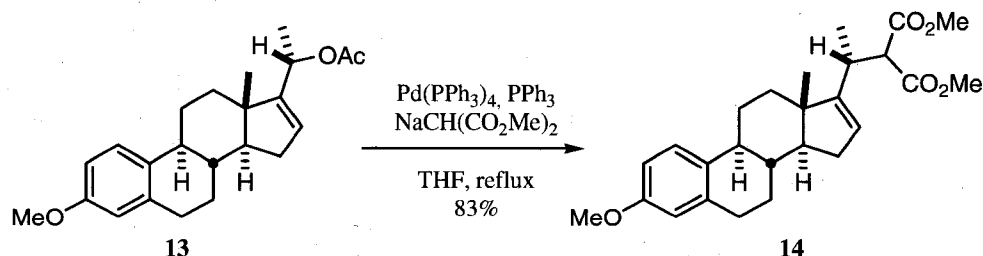


Schéma 3

Plus récemment, un exemple d'alkylation allylique catalysée par le palladium avec un excellent transfert de la chiralité de l'alcool de départ et un bon contrôle de la régiochimie d'addition a été rapporté par le

groupe de Tanaka (Schéma 4).¹⁰ L'alkylation s'effectue avec un ratio diastéréomérique de 97 : 3 et un seul régioisomère est formé, résultant de l'attaque du malonate sur l'extrémité la moins encombrée du complexe π -allyle, soit le plus loin de l'important groupement protecteur silylé. L'implication du palladium dans le mécanisme de cette réaction a été confirmée et a permis d'écarter un mécanisme S_N2' (*syn*-sélectif) comme voie d'accès au produit **17**. La formation de l'alcool allylique **18**, résultant de l'addition du nucléophile directement sur le groupement trifluoroacétate, a aussi été observé (Figure 1). Ils ont pu aussi observer, en faisant réagir l'autre diastéréoisomère du trifluoroacétate **15**, le produit d'élimination **19**, résultant probablement d'une β -élimination du complexe π -allyle.

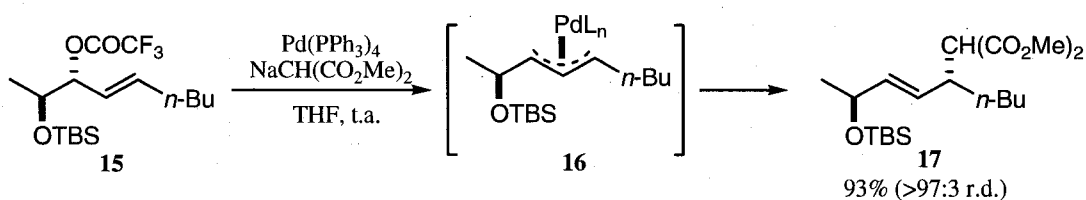


Schéma 4

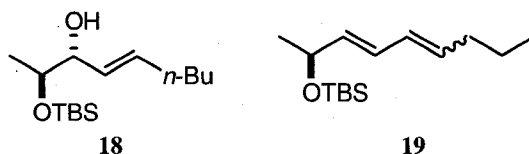


Figure 1. Produits secondaires observés lors de l'alkylation allylique catalysée avec le palladium.

La formation de centres quaternaires effectuée à l'aide de l'alkylation allylique catalysée par le palladium est assez rare, étant donné que normalement, l'addition du nucléophile se fait sur l'extrémité la moins encombrée du π -allyle. Souvent, la régiosélectivité d'attaque est médiocre et un mélange de régioisomères est obtenu, comme dans les deux exemples présentés au Schéma 5.¹¹ Les conditions gagnantes pour obtenir des centres quaternaires par cette méthode sont habituellement l'utilisation de nucléophiles trisubstitués réagissant avec des complexes π -allyle non substitués (éq. 2).¹² En voici un exemple, rapporté par le groupe de Trost^{12a}, où des nucléophiles non-stabilisés sont utilisés comme nucléophiles. Il y a d'abord formation de l'énolate de lithium qui subit une transmétallation avec l'étain. Le ligand chiral permet l'approche préférentielle du complexe π -allyle sur une des deux faces du nucléophile (Schéma 6).

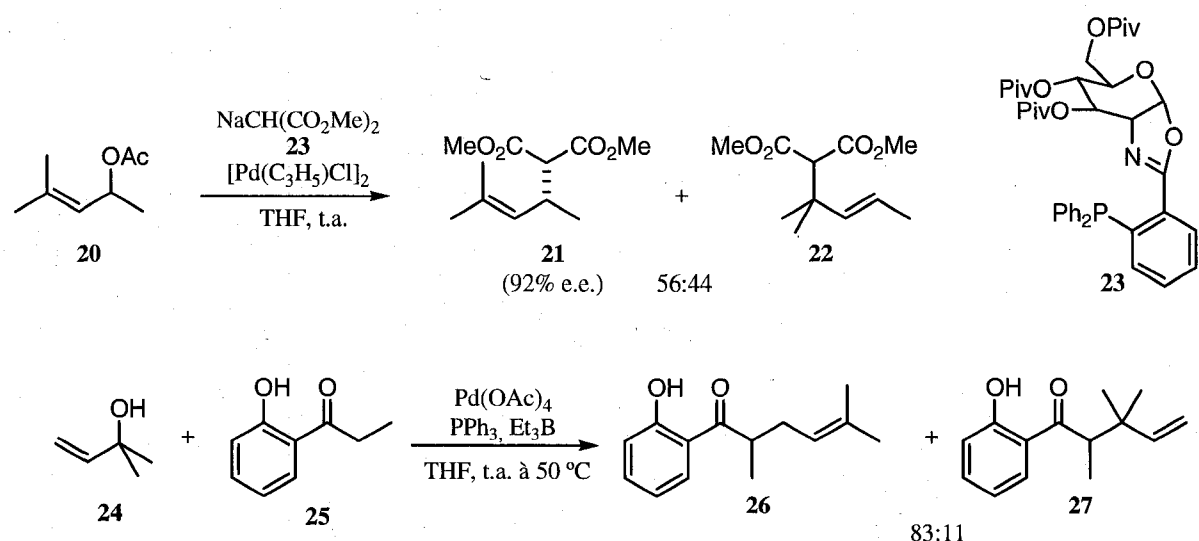


Schéma 5

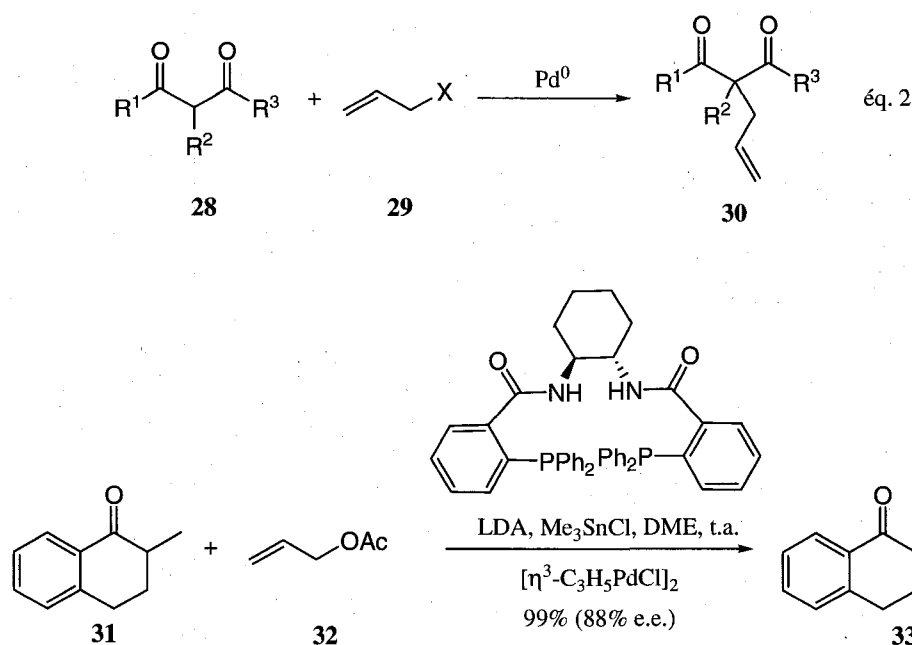
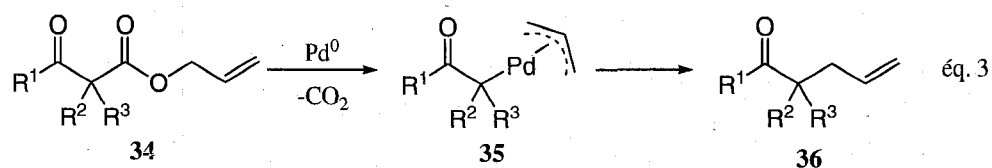


Schéma 6

Une autre façon de former efficacement des centres quaternaires par alkylation allylique est d'utiliser la décarboxylation de composés β-cétocarboxylates catalysée par le palladium (éq. 3). Encore une fois, le complexe π-allyle est habituellement non-substitué et c'est le carbone du nucléophile qui est prochiral.¹³



Publiée par le groupe de Stoltz en 2006, la synthèse de la (+)-dichroanone utilise une alkylation asymétrique catalysée par le palladium pour former un des deux centres quaternaires de ce produit naturel.^{13d} Dans ce cas-ci, le groupement allylique utilisé est un carbonate. Suite à l'insertion oxydante qui donne le complexe π -allyle, il y a décarboxylation, ce qui génère l'énolate de palladium qui attaque ensuite sur le complexe π -allyle de palladium (Schéma 7).

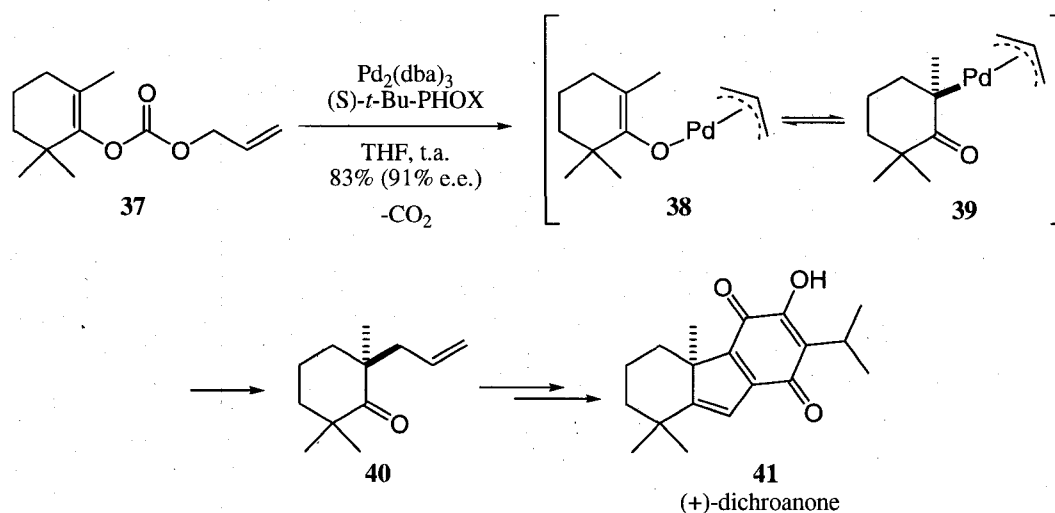


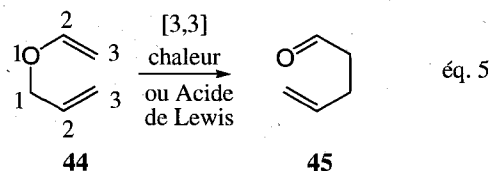
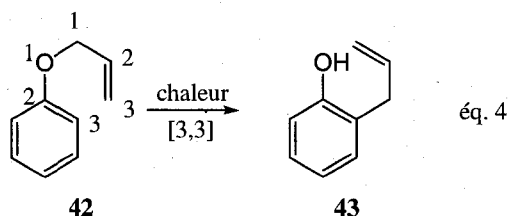
Schéma 7

Ces différentes approches peuvent être non seulement utilisées à partir de substrats énantio-pures dans le but d'en transférer la chiralité, mais aussi à partir de composés racémiques, méso ou achiraux. De nombreux ligands ont été développés pour permettre l'alkylation allylique asymétrique catalysée par le palladium.¹⁴ En complément à l'alkylation allylique, les réarrangements sigmatropiques [3,3] permettent aussi d'utiliser des substrats allyliques afin de former des liens carbone-carbone.

I.2. Formation de centres quaternaires non racémiques via les réarrangements sigmatropiques

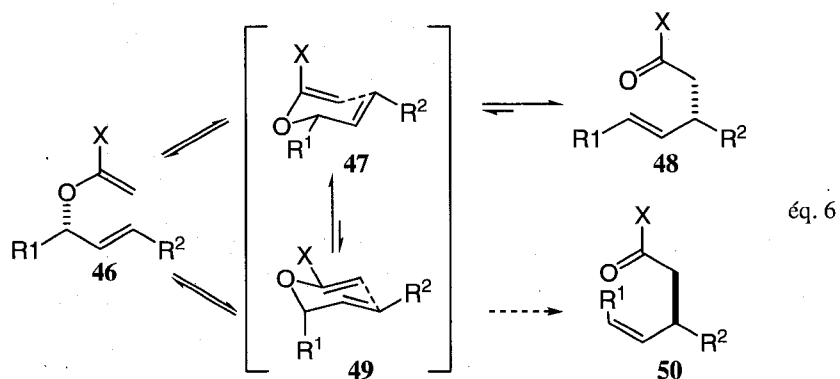
I.2.1. Réarrangement sigmatropique [3,3] en général

Le réarrangement de Claisen, découvert par Ludwig Claisen, en 1912, a d'abord été étudié sur des composés aromatiques (éq. 4) pour être ensuite étendu au réarrangement de composés allyles (éq. 5). Le phényléther allylique **42**, une fois réarrangé, donne l'*o*-allylphénol **43**. Si la position *ortho* est déjà substituée, deux réarrangements sigmatropiques [3,3] ont lieu, ce qui conduit le substituant allyle en position *para*. Ces réarrangements sont aujourd'hui nommés 'réarrangement *ortho*-Claisen' et '*para*-Claisen', respectivement.



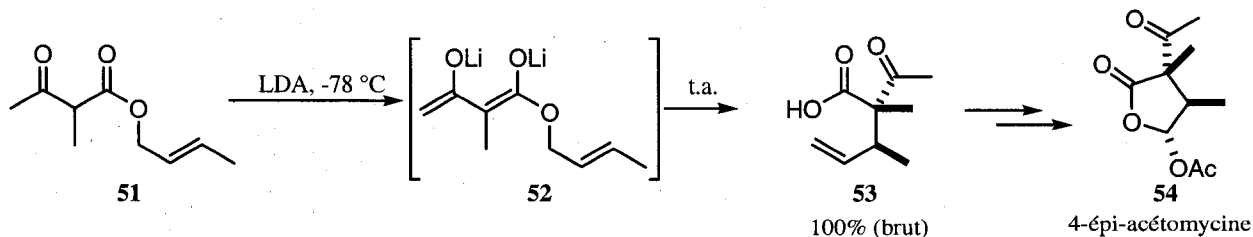
Le réarrangement sigmatropique [3,3] fait partie de la famille des réactions péricycliques. Il est permis selon la théorie de la symétrie des orbitales de Woodward-Hoffmann.¹⁵ Son mécanisme est concerté et suprafacial. L'état de transition est cyclique, avec 6 membres et, à moins de contraintes stériques importantes, est sous forme chaise. Si le composé de départ est chiral, il y aura transfert de la chiralité et la stéréosélectivité dépendra de la différence d'énergie entre les deux états de transition chaise possibles **47** et **49** (éq. 6). Celui qui place le substituant du carbone sp^3 en position pseudo-équatoriale et évite les interactions 1,3-diaxiales, sera celui le plus bas en énergie, menant au produit majoritaire. De plus, des catalyseurs à base de différents métaux tels que $PdCl_2(CH_3CN)_2$ et $AlEt_2Cl/PPh_3$ sont efficaces pour favoriser le réarrangement.¹⁶ Le mode d'action précis de ces catalyseurs n'est pas connu, mais il est permis de croire qu'une complexation de la double liaison avec le palladium ou une complexation de l'oxygène avec l'aluminium soit en cause. Cette complexation affaiblit la liaison et ainsi diminue

l'énergie de l'état de transition, ce qui permet d'obtenir le produit de réarrangement en fournissant moins d'énergie que pour un réarrangement sigmatropique non-catalysé.



I.2.2. Réarrangements de Carroll, de Eschenmoser, de Claisen-Ireland, de Johnson-Claisen et autres

De nombreuses variantes du réarrangement de Claisen ont été développées au cours des années et en voici quelques-unes.^{16a,17} Tout d'abord, le réarrangement de Carroll, découvert en 1940, est le réarrangement de β -cétoesters allyliques en cétones γ,δ -insaturées correspondantes avec une perte de CO_2 . Cette variante a été très peu utilisée puisque des températures très élevées (130-220 °C) sont habituellement nécessaires pour que le réarrangement ait lieu.^{17a} Par contre, la formation de dianions permet d'effectuer le réarrangement sous des conditions plus douces pour donner des β -cétoacides.¹⁸ Ces conditions ont permis la formation du centre quaternaire de la (\pm)-4-épi-acétomycine (Schéma 8).¹⁹



Une variante développée en 1964, par Eschenmoser, conduit à la formation d'amides γ,δ -insaturés tout en permettant la formation de centres quaternaires, comme présenté dans l'exemple suivant (Schéma 9). Il y a formation *in situ* de l'intermédiaire aminoéther vinylique 56 et la réaction se fait avec transfert de

la chiralité.²⁰ Cette transformation a été utilisée lors de la synthèse des cycles AB de la norzoanthamine par le groupe de Williams.

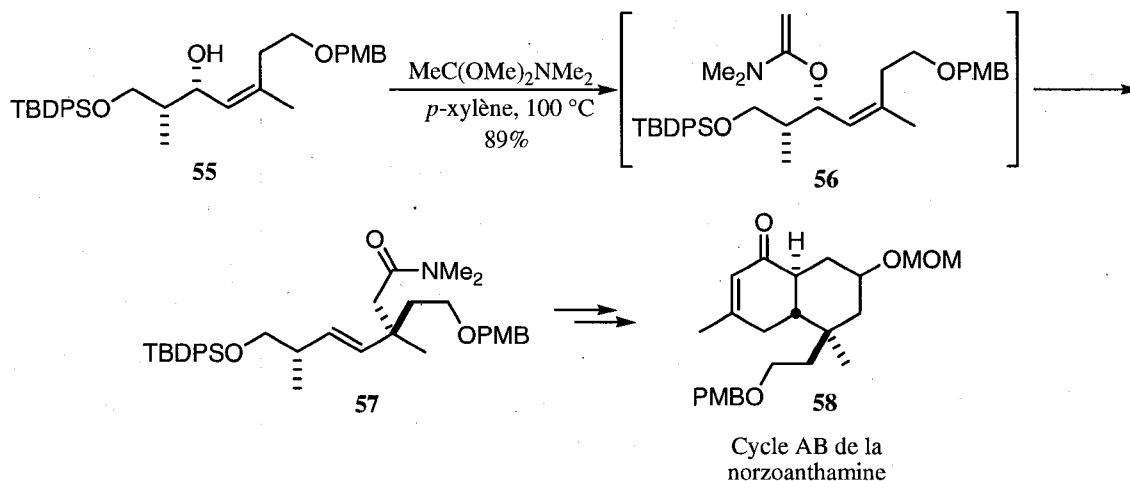


Schéma 9

Une variante très similaire à celle-ci est le réarrangement de Johnson-Claisen qui forme l'ester au lieu de l'amide. L'espèce vinylique intermédiaire est synthétisée similairement en utilisant un orthoester en présence d'une légère quantité d'acide, habituellement l'acide propionique. Des modifications ont aussi été développées pour ce réarrangement, tels que l'utilisation de montmorillonite KSF²¹, I₂-SiO₂²² ou NaHSO₄-SiO₂²³ comme catalyseur ainsi que l'utilisation des micro-ondes²⁴ pour faciliter la réaction. Ce réarrangement a été utilisé pour la formation d'un des centres quaternaires de la gelsémine **62**²⁵ lors de sa synthèse par le groupe de Danishefsky (Schéma 10).

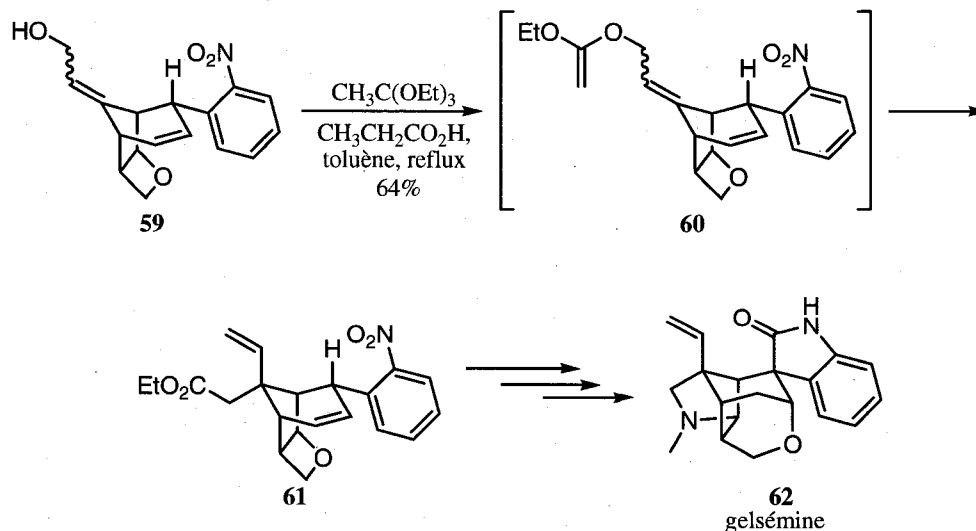


Schéma 10

Une des variantes qui emploie des conditions très douces est le réarrangement de Claisen-Ireland qui a été rapporté en 1972. Il fait intervenir des acétals de cétènes silylés allyliques. Il a été utilisé lors de la première synthèse énantiosélective de l'aspidophytine **67**²⁶, par le groupe de Corey (Schéma 11).

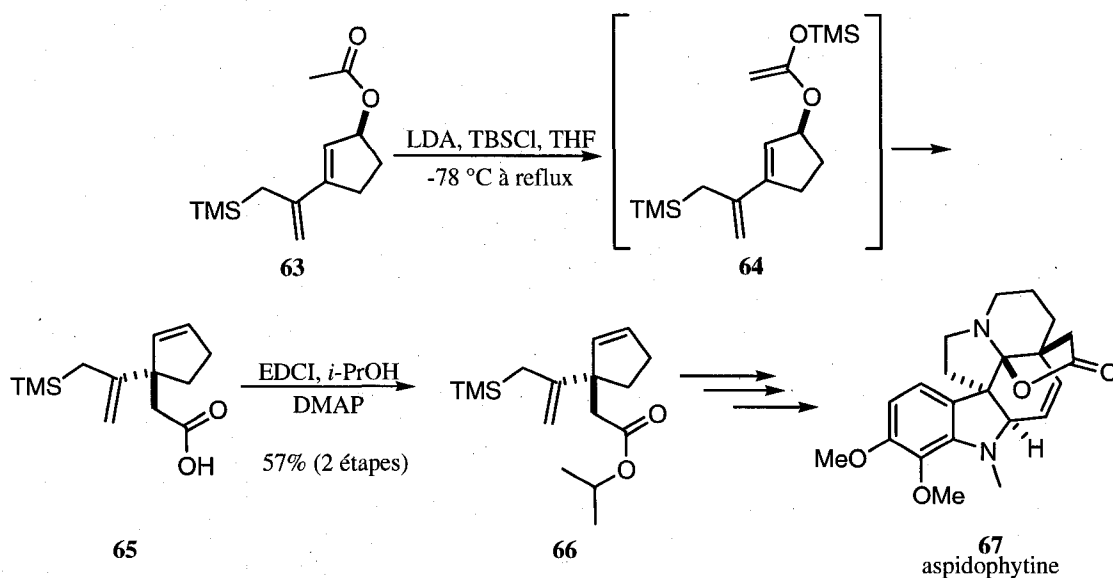


Schéma 11

Une façon différente de former un vinyléther, autre que par déprotonation, est de faire la méthylation d'un carbonyle. Plus précisément, l'oléfination d'un ester avec le réactif de Petasis²⁷ ou de Tebbe²⁸ permet d'obtenir l'intermédiaire nécessaire pour réaliser le réarrangement de Claisen. Le groupe de Paquette a utilisé cette approche lors de la synthèse totale de la (+)-époxydictymène (Schéma 12).²⁹ Le réarrangement de Claisen sur l'intermédiaire **69** a été catalysé par le triisobutylaluminium.³⁰

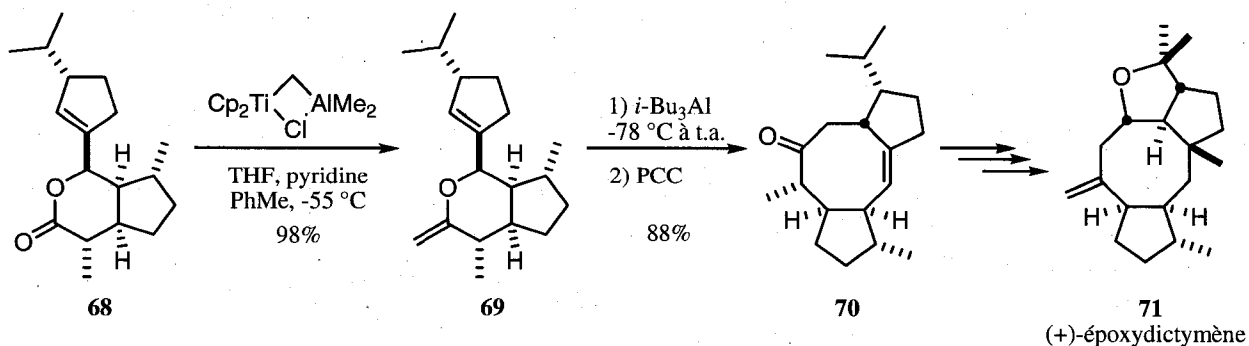


Schéma 12

I.2.3. Réarrangement de Claisen par transéthérification

Finalement, une façon courante de former des éthers d'énol est par transéthérification. Souvent, cette transformation est catalysée par des métaux, comme les sels de palladium(II)³¹, les sels de mercure(II)^{30a,32} ou encore l'iridium(I)³³. Cette méthode est souvent utilisée et des procédures pour faire l'échange du vinyléther et le réarrangement de Claisen dans un seul ballon réactionnel ont été développées.^{31a,32a,b}

Des catalyseurs de palladium, efficaces pour catalyser l'échange de vinyléther, ont été développés récemment.^{31a} L'instabilité de ces catalyseurs à une température plus élevée que 90 °C est un inconvénient majeur. Donc, l'échange de vinyléther doit s'effectuer à une température inférieure, soit à environ 70 °C. À cette température, le réarrangement de Claisen ne se produit habituellement pas. Lorsque la réaction de transéthérification a atteint l'équilibre, la température doit être augmentée afin de permettre au réarrangement d'avoir lieu. Des centres quaternaires peuvent être formés avec cette réaction en tandem, comme montré dans l'exemple suivant qui utilise le tri(éthylène glycol)divinyl éther et le complexe de palladium **73** (Schéma 13).

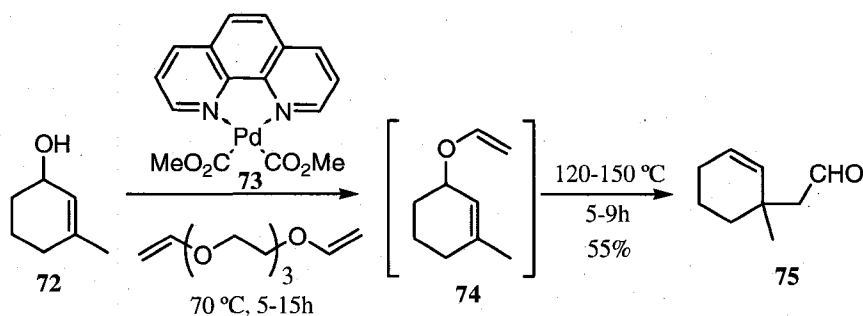


Schéma 13

Le plus utilisé des sels de mercure est l'acétate de mercure. L'avantage de ce catalyseur est que les deux étapes, la transéthérification et le réarrangement peuvent avoir lieu à la même température. Elle peut, elle aussi, conduire à la formation de centres quaternaires (Schéma 14). Néanmoins, la toxicité du mercure est un désavantage important de cette méthode. Elle a été utilisée comme étape-clé pour la formation d'un des centres quaternaires de (±)-myltaylène **79** lors d'une synthèse d'un mélange racémique de ce produit naturel.^{32b}

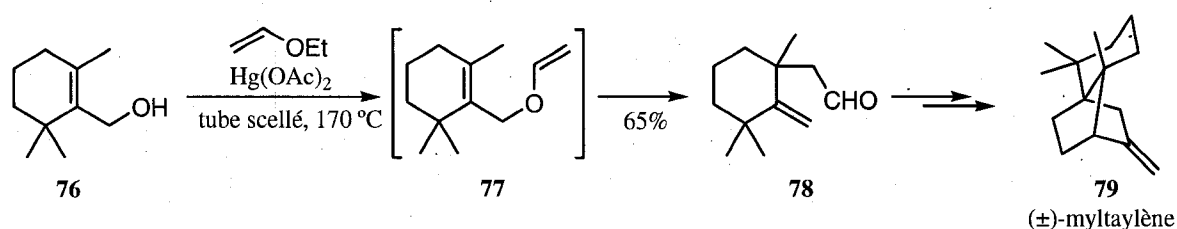


Schéma 14

I.3. Euphococcinine et adaline

Des centres quaternaires sont présents dans plusieurs produits naturels. Plusieurs comportent un atome d'azote sur le site quaternaire comme c'est le cas pour les alcaloïdes exochomine³⁴, adaline³⁵ et euphococcinine³⁶ (Figure 2). La synthèse de carbones quaternaires portant un atome d'azote représente tout un défi, spécialement si ce centre est chiral et que le contrôle de sa stéréochimie absolue est requise.

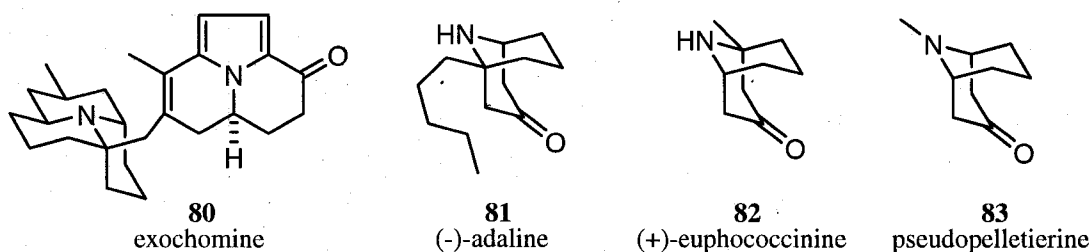


Figure 2. Alcaloïdes naturels.

I.3.1. Isolation, structure et synthèses

Le squelette 9-azabicyclo[3.3.1]nonane de l'euphococcinine^{36,37} et de l'adaline^{35,37a,38} est commun à un troisième alcaloïde membre de la même famille structurale, la pseudopelletierine^{37a}. Le premier composé à être identifié avec cette structure particulière a été la pseudopelletierine **83**, isolée de l'écorce du grenadier. La (+)-euphococcinine **82** et la (-)-adaline **81** sont les énantiomères naturels, tous deux extraits et isolés de coccinelles de la famille *Coccinellidae*. En 1967, l'euphococcinine a été premièrement isolée du monde végétal, plus précisément d'une plante côtière australienne, *Euphorbia atoto*, pour être ensuite isolée d'extraits de sang de coccinelles. On peut donc comprendre que son nom ait été inspiré de ses doubles origines, soit végétales et animales.

En 1973, l'adaline a été extraite et isolée d'une coccinelle européenne, *Adalia bipunctata* (Figure 3). Sa structure complète a été élucidée dans la même année par analyse de la diffraction des rayons-X de l'hydrochlorure de l'adaline.³⁹



Figure 3. *Adalia bipunctata*.

L'adaline et l'euphococcinine sont des alcaloïdes impliqués dans les mécanismes de défense des coccinelles. Des études ont démontrées qu'ils sont de puissants antiapétants contre les fourmis et les araignées.^{37a} Des études afin de déterminer la biosynthèse de l'adaline ont été menées par le groupe de Daloze en 2001.⁴⁰ Pour ce faire, des coccinelles ont été alimentées avec des unités acétates **84** marquées avec du carbone-14. La distribution de l'incorporation des atomes de carbone-14 dans l'adaline produite par les coccinelles ont permis de confirmer l'hypothèse initiale proposant une voie polyacétates (Schéma 15).

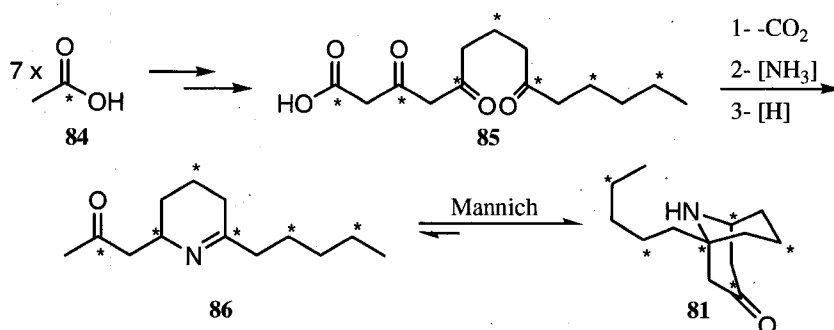


Schéma 15

Plusieurs synthèses racémiques et énantiosélectives de l'euphococcinine et de l'adaline sont rapportées.^{37a} Ces synthèses sont présentées dans le mémoire de Stéphanie Roy et ne seront pas discutées dans le présent mémoire.⁴¹ Seule la description de la dernière synthèse rapportée de la (+)-euphococcinine par le groupe de Meyers n'a pas été discuté.^{37b} En voici donc un bref aperçu (Schéma

16). À partir du lactame chiral **87**, quelques transformations ont suffi pour obtenir l'énamide **88**. Une hydrogénation stéréosélective suivie d'une addition sur l'amide de Weinreb ont permis d'accéder à l'intermédiaire **89**. Ensuite, une réaction intramoléculaire de Mannich permet la formation de l'intermédiaire **90** qui conduit ensuite, sans étape supplémentaire pour le clivage de l'auxiliaire chiral, à l'euphococcinine.

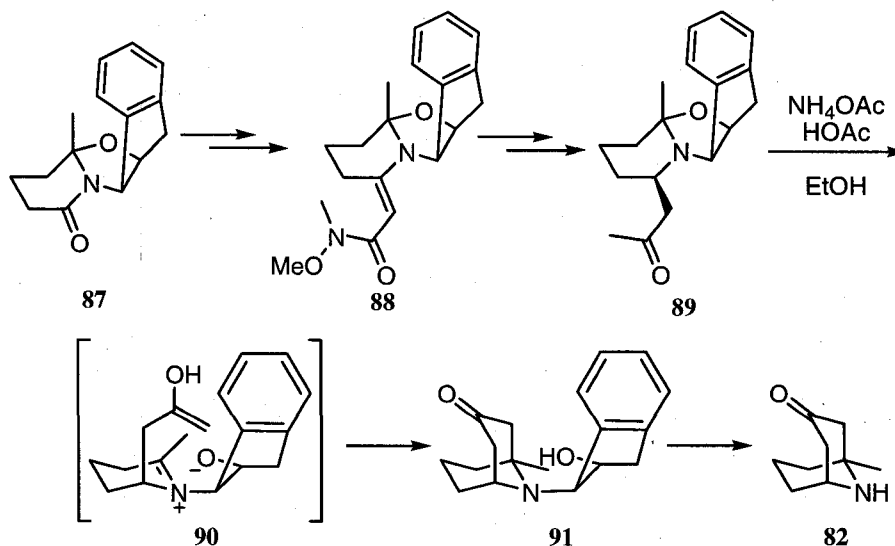


Schéma 16

1.3.2. *p*-Menthane-3-carboxaldéhyde comme auxiliaire chiral

Au cours des dernières années dans le laboratoire du Pr Spino, le *p*-menthane-3-carboxaldéhyde **92** (appelé ci-après menthylaldéhyde) a été utilisé comme auxiliaire chiral servant à la synthèse d'alcools allyliques énantipurs. Sa synthèse est dérivée de la menthone⁴², précédemment utilisée comme auxiliaire chiral dans le même laboratoire. Différentes méthodes ont ensuite été développées afin de transposer la chiralité de ce carbinol allylique avec création de nouveaux liens carbone-carbone ou carbone-azote, principalement. L'utilité de cet auxiliaire chiral a été démontrée par son application dans la synthèse de plusieurs molécules naturelles, dont la (+)-aspidofractinine, la (+)-pumiliotoxine, la (+)-lentiginosine et la (+)-coniine.⁴³

Les alcools allyliques énantipurs **94** et **95** sont obtenus suite à l'addition de différents vinylmétaux sur le menthylaldéhyde.⁴⁴ Les deux diastéréoisomères formés sont séparables par chromatographie éclair et

le diastéréoisomère majoritaire est régi par le modèle de Felkin-Anh (Schéma 17). Il est possible d'obtenir un excellent ratio de ces deux alcools en ajoutant un acide de Lewis (AlMe_3), ce qui augmente la diastéréosélectivité lors de l'addition.⁴⁵

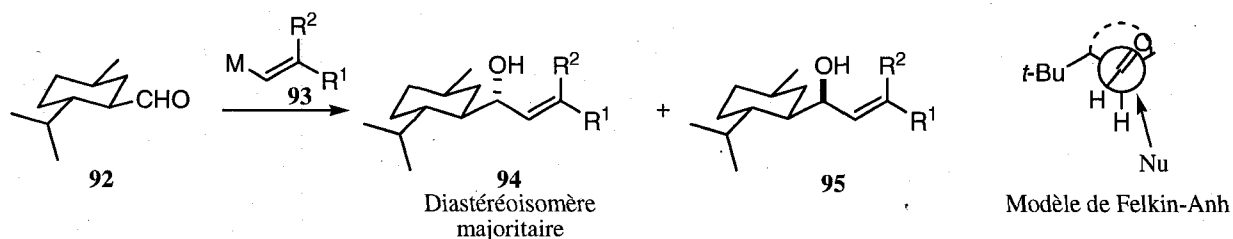


Schéma 17

À partir de ces alcools allyliques chiraux, plusieurs méthodologies ont été développées au cours des dernières années et en voici un bref survol (Schéma 18). La formation de centres quaternaires carbonés est possible suite à l'addition $\text{S}_{\text{N}}2'$ de réactifs de cuprate qui se fait de manière *anti* avec un excellent contrôle de la régio- et de la stéréochimie.^{44a,46} Un réarrangement sigmatropique [2,3] de Wittig permet aussi la formation de centres quaternaires carbonés avec une excellente diastéréosélectivité.^{44a} Deux méthodes ont également été mises au point afin de former des centres chiraux azotés. Une réaction de Mitsunobu en tandem avec un réarrangement sigmatropique [3,3] d'azoture allylique permet de faire la transposition-1,3 de l'azoture, tout juste introduit par la réaction de Mitsunobu, tout en ayant un contrôle sur la stéréochimie.^{43b,47} L'encombrement stérique causé par l'auxiliaire chiral est responsable de la grande régiosélectivité du réarrangement sigmatropique de l'azoture. Enfin, la transformation de l'alcool allylique en carbamate permet le réarrangement sigmatropique [3,3] de cyanate en isocyanate⁴⁸, ce qui conduit à la formation de centres chiraux quaternaires azotés avec une stéréochimie contrôlée.

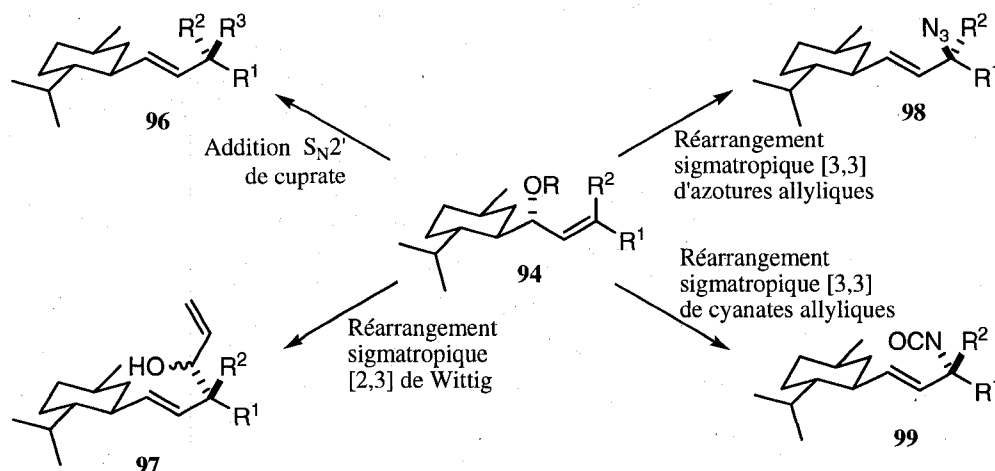


Schéma 18

Par la suite, deux façons différentes de cliver l'auxiliaire ont été développées : par clivage oxydatif ou par métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle⁴⁹ (Schéma 19). Le clivage oxydatif se fait avec l'ozone et permet d'obtenir le centre chiral en α de la fonction oxygénée nouvellement formée. Cette méthode a été particulièrement utile lors de la formation d'acides aminés.^{44a,46} De plus, l'auxiliaire chiral, le menthylaldéhyde, est régénéré. Une variété de carbo- et hétérocycles de différentes grosseurs peuvent être synthétisés suite à une métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle tout en clivant l'auxiliaire. Encore une fois, l'auxiliaire peut être récupéré suite à une ozonolyse.

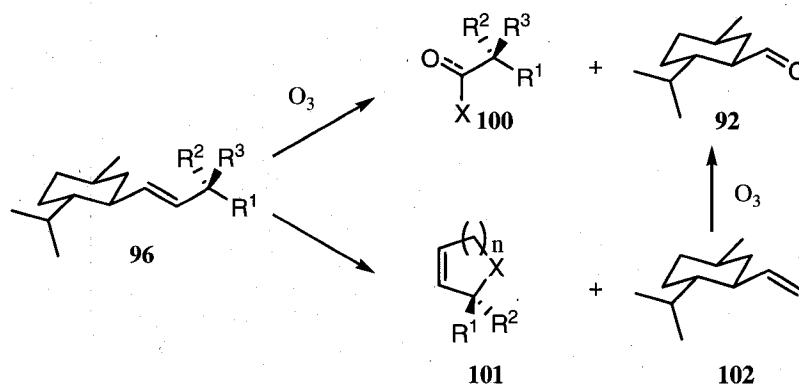


Schéma 19

I.3.3. Études précédentes vers les synthèses de l'euphococcinine et de l'adoline

L'euphococcinine et l'adaline, avec leurs structures intéressantes, comportent des défis de synthèse auxquels le laboratoire a voulu s'attaquer. Le menthylaldéhyde pourrait permettre d'en faire la synthèse énantiosélective. La rétrosynthèse (Schéma 20) proposée comporte une cyclisation de Mannich, basée sur la biosynthèse et des exemples précédents⁵⁰, afin de construire le squelette bicyclique de ces alcaloïdes.

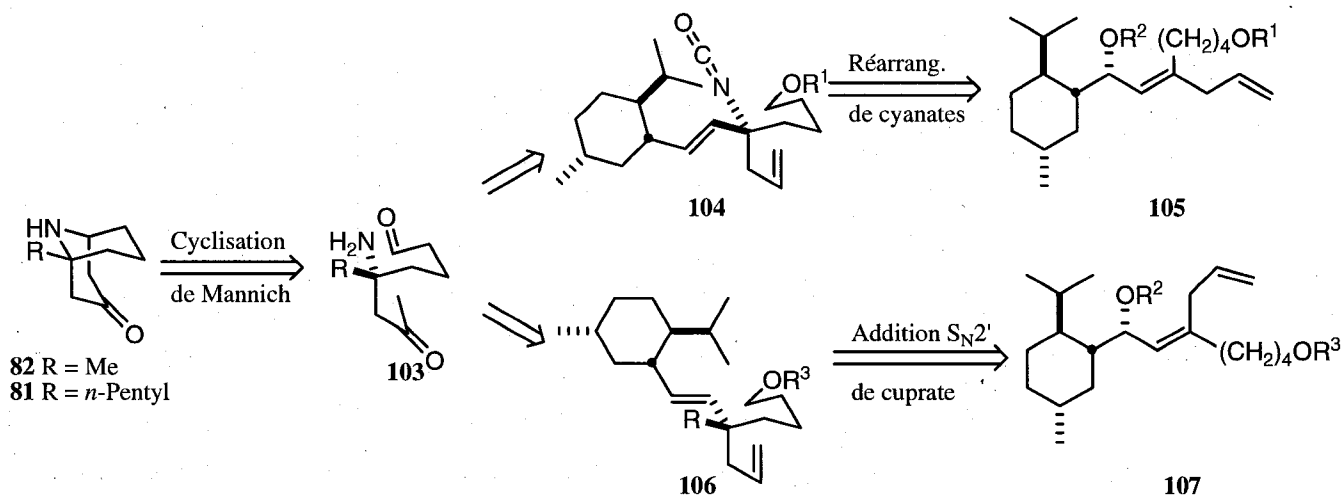


Schéma 20

Deux différentes approches vers l'euphococcinine **82** et l'adaline **81** ont été étudiées jusqu'à maintenant dans le laboratoire du Pr Spino. Les travaux de Stéphanie Roy ont permis d'explorer le réarrangement sigmatropique [3,3] de cyanate en isocyanate précédemment développé au début de sa maîtrise^{41,48} vers la formation de l'amine chirale **103**. À partir de l'alcool allylique **110**, l'isocyanate **111** a été obtenu suite au réarrangement sigmatropique [3,3] (Schéma 21). Il a ensuite été protégé par un groupement Fmoc par catalyse avec $Ti(Ot-Bu)_4$, catalyseur mis au point précédemment dans le laboratoire pour faciliter l'addition d'alcool sur les isocyanates stériquement encombrés et sensibles.⁵¹ Suite à la déprotection de l'alcool silylé, l'alcool fut oxydé sous différentes conditions. En plus d'obtenir l'aldéhyde désiré **114**, un autre produit a aussi été obtenu. Ce produit **113** résulte de la cyclisation du carbamate sur l'aldéhyde. Plusieurs essais sur l'énamine **113** ont ensuite été effectués dans le but de déprotéger le carbamate et de permettre la cyclisation de Mannich, mais les résultats n'ont pas été concluants. L'aldéhyde **114**, recueilli précédemment, a aussi été soumis à des conditions de déprotection du carbamate, mais au lieu de faire la cyclisation de Mannich, l'énamine a plutôt additionnée sur la cétone, donnant l'alcool tertiaire **115**. Cet intermédiaire a aussi été placé dans différentes conditions

dans le but de renverser la réaction, mais sans succès. Il semble que l'attaque de l'énamine sur la cétone soit préférée à la cyclisation de Mannich dans ce système.

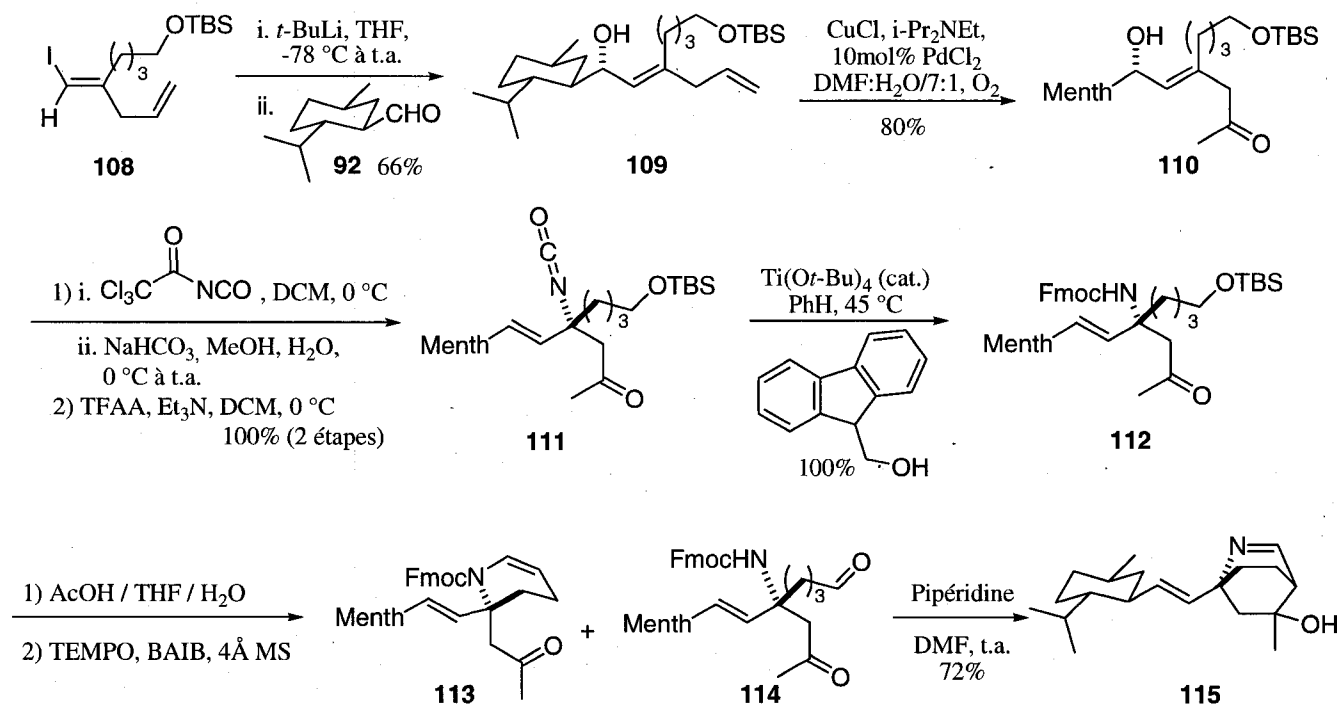


Schéma 21

Une deuxième approche consiste à incorporer l'azote par un réarrangement de Curtius à partir d'un acide carboxylique chiral quaternaire. Comme le réarrangement de Curtius s'effectue avec une rétention de la stéréochimie du centre qui migre, l'information stéréochimique du centre chiral carboné devrait être conservée. Les travaux de Cédricx Godbout effectués lors de son doctorat ont donc porté sur la réaction d'addition S_N2' de réactifs de cuprate dans le but de former les centres quaternaires nécessaires vers la synthèse de l'euphococcinine et de l'adoline.⁵² Le carbamate **117** pourrait servir d'intermédiaire commun vers la synthèse des deux analogues (Schéma 22). L'addition d'un groupement méthyle via une S_N2' *syn*-dirigée par le phénylcarbamate a permis d'accéder au centre quaternaire désiré. Cependant, il a été impossible d'introduire la chaîne pentyle de l'adoline par cette méthode. De plus, la suite de la synthèse vers l'euphococcinine consistait en une oxydation de Wacker de la double liaison terminale, mais la méthylcétone **123** a été obtenu seulement avec de faibles rendements. À la lumière de ces résultats, il était nécessaire de repenser l'approche vers la synthèse de ces deux alcaloïdes.

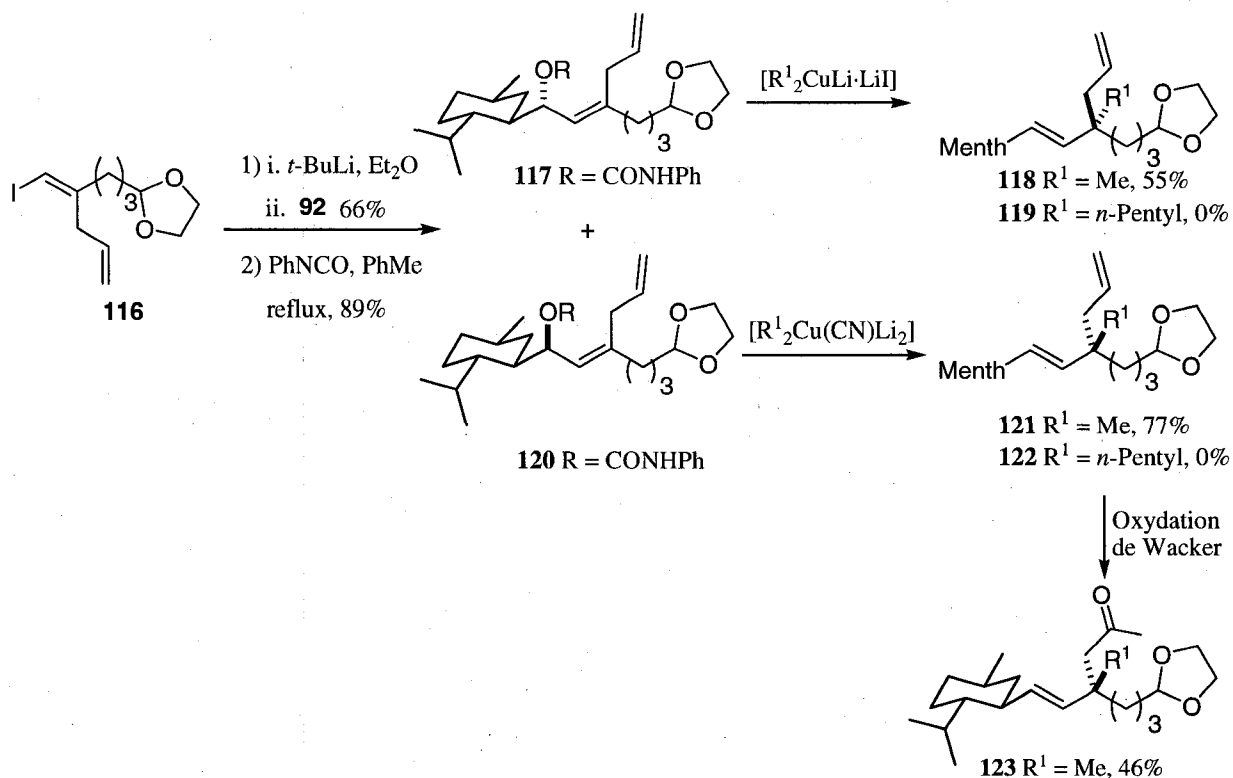


Schéma 22

I.3.4. Rétrosynthèse proposée

Le désir de construire le squelette bicyclique de ces deux alcaloïdes avec l'auxiliaire chiral, le menthylaldéhyde, était encore bien présent, surtout après ces deux premiers essais infructueux. C'est donc dire que ces petites molécules ne sont pas aussi faciles à construire qu'à première vue. Les études de Stéphanie Roy nous ont permis de comprendre que la cyclisation de Mannich finale ne semblait pas être une approche viable. Les dernières étapes menant à la formation du bicycle doivent donc être changées, mais l'introduction de l'azote avec le réarrangement de Curtius reste attrayante. Donc, la rétrosynthèse proposée est présentée au Schéma 23. La formation des deux cycles à 6 membres pourrait être effectuée à l'aide d'une addition de Michael intramoléculaire de l'amine **124** sur l'énone cyclique. L'introduction de l'amine pourrait se faire via un réarrangement de Curtius sur le centre quaternaire carboné correspondant. L'acide carboxylique **125** pourrait être généré par le clivage oxydatif de l'auxiliaire chiral. Par la suite, une métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle (RCM) pourrait permettre la formation du cycle à huit membres **126** à partir de l'énone acyclique **127**. Et finalement, le

centre quaternaire complètement carboné pourrait être obtenu à partir de l'alcool allylique correspondant **128**, dérivé du menthylaldéhyde.

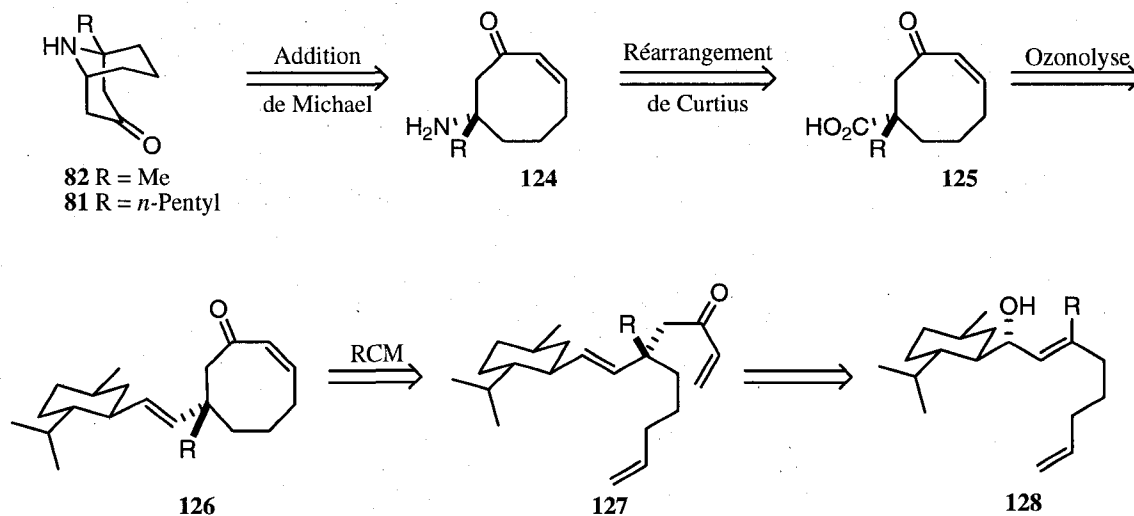


Schéma 23

Avant de se lancer dans cette aventure, il fallait d'abord développer une approche permettant d'avoir accès à un centre quaternaire complètement carboné tout en introduisant la fonction oxygénée requise, le tout avec un parfait contrôle de la stéréochimie. Pour ce faire, une alkylation allylique impliquant la formation de complexes π -allyle de palladium a d'abord été étudiée. Subséquemment, un réarrangement sigmatropique [3,3] a été investigué.

Le présent mémoire se divise en trois chapitres : le premier est consacré à nos efforts vers la formation de centres tertiaires et quaternaires non racémiques via des complexes π -allyle de palladium. Le deuxième chapitre porte sur les réarrangements sigmatropiques [3,3] pour la formation de ces centres quaternaires carbonés. Finalement, le troisième chapitre est dédié à la description de la synthèse totale de la (+)-euphococcinine **82** et de la (-)-adaline **81**.

CHAPITRE 1 : VERS LA FORMATION DE CENTRES TERTIAIRES ET QUATERNAIRES CHIRAUX EN UTILISANT LES COMPLEXES π -ALLYLES DE PALLADIUM OBTENUS DE SUBSTRATS ALLYLIQUES SYNTHÉTISÉS À PARTIR DU MENTHYLALDÉHYDE

1.1. Introduction

Avant de débiter l'étude de la formation de centres quaternaires chiraux en utilisant les complexes π -allyles de palladium comme mentionné précédemment, nous avons voulu faire des essais préliminaires en tentant la formation de centres tertiaires chiraux par la même méthode. Suite à une addition de vinylmétaux appropriés sur le menthylaldéhyde, des alcools allyliques énantiopurs ont été obtenus. Ceux-ci ont ensuite été transformés en groupements partants allyliques correspondants.

1.2. Formation de centres tertiaires chiraux en utilisant les complexes π -allyles de palladium

Nous avons choisi un alcool modèle allylique **129** et un nucléophile, le diméthylmalonate, pour commencer nos essais préliminaires (Schéma 24). L'alcool allylique sera dérivé en acétate **130**, carbonate **131** ou trifluoroacétate **132**, ou autre électrophile équivalent. Ceux-ci, lorsque mis en présence de palladium(0), vont subir une insertion oxydante pour donner le complexe π -allyle de palladium **133** (voir section I.1). Ensuite, l'attaque du nucléophile aura lieu sur l'extrémité la moins encombrée du complexe π -allyle. Sur ce substrat, l'un ou l'autre des sites d'attaque conduit à des centres tertiaires mais l'attaque du nucléophile devrait se faire sur le carbone le plus éloigné du substituant menthyle qui offre un encombrement stérique important.

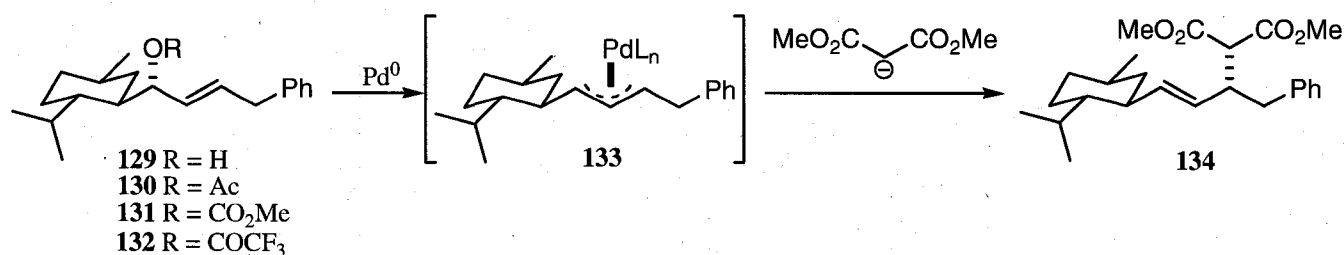


Schéma 24

1.2.1. Synthèse des substrats allyliques

L'iodure vinylique **137**⁵³ a été obtenu à partir du 1-phénylpropyne **135** (Schéma 25). L'isomérisation de l'alcyne interne en alcyne terminal⁵⁴ a été effectuée en présence d'une base forte, *n*-butyllithium. Ensuite, l'hydroboration de Brown⁵⁵ ou l'hydrozirconation de Schwartz⁵⁶ de l'alcyne **136**, suivi d'un traitement à l'iode moléculaire, a permis d'obtenir l'iodure vinylique **137**. Dans les deux cas, la réaction s'est avérée régio- et stéréospécifique. L'atome de bore ou de zirconium se retrouve en position terminale de la double liaison, et l'addition de l'hydrure et du métal se fait de façon *syn*, et l'échange métal-iodure se fait avec conservation de la géométrie de la double liaison.

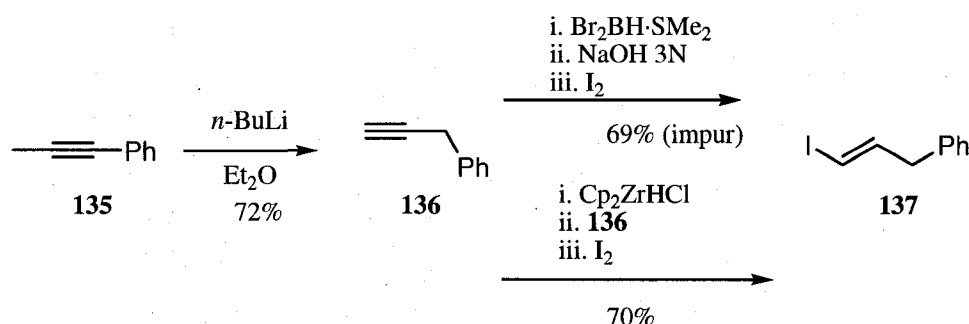


Schéma 25

L'iodure vinylique **137** n'a jamais pu être récupéré complètement pur suite à l'hydroboration de Brown. Suite à la formation *in situ* du réactif de Schwartz⁵⁷ et de l'hydrozirconation de la triple liaison, l'iodure **137** a été obtenu pur. Comme cette dernière méthode est plus dispendieuse que l'hydroboration, elle n'a pas été privilégiée comme voie d'accès à l'iodure vinylique. L'échange halogène-lithium à partir de l'iodure vinylique **137** suivi de l'addition du vinylolithium correspondant sur le menthylaldéhyde a permis d'obtenir les deux alcools diastéréoisomériques **129** et **138** avec de faibles rendements (Schéma 26). Pour obtenir les meilleurs rendements possibles, il est important de toujours utiliser du menthylaldéhyde fraîchement purifié puisqu'il s'oxyde rapidement à l'air en acide carboxylique correspondant. Les rendements n'ont pas été optimisés mais n'ont pas varié selon la pureté des iodures de départ. Après purification, les alcools allyliques **129** et **138** ont été obtenus avec un excès diastéréomérique >96% et a été déterminé par résonance magnétique nucléaire (RMN ¹H) en comparant avec un échantillon authentique de l'autre diastéréoisomère.

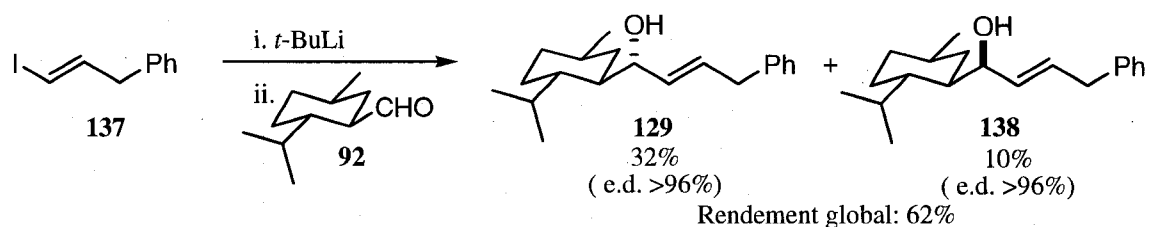


Schéma 26

L'alcool **129** a ensuite été activé de trois façons différentes en vue de la formation du complexe π -allyle de palladium (Schéma 27). Le plus commun des groupes partants, l'acétate **130**, a été obtenu à partir de l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et de DMAP. Ensuite, le carbonate **131** a nécessité l'utilisation d'une base forte afin de permettre l'addition sur le diméthylcarbonate. Enfin, le trifluoroacétate **132** a été obtenu en utilisant des conditions typiques à partir de l'anhydride trifluoroacétique. La formation d'un groupement phosphate et d'un groupement pentafluorobenzoate ont été tentées, mais sans succès.

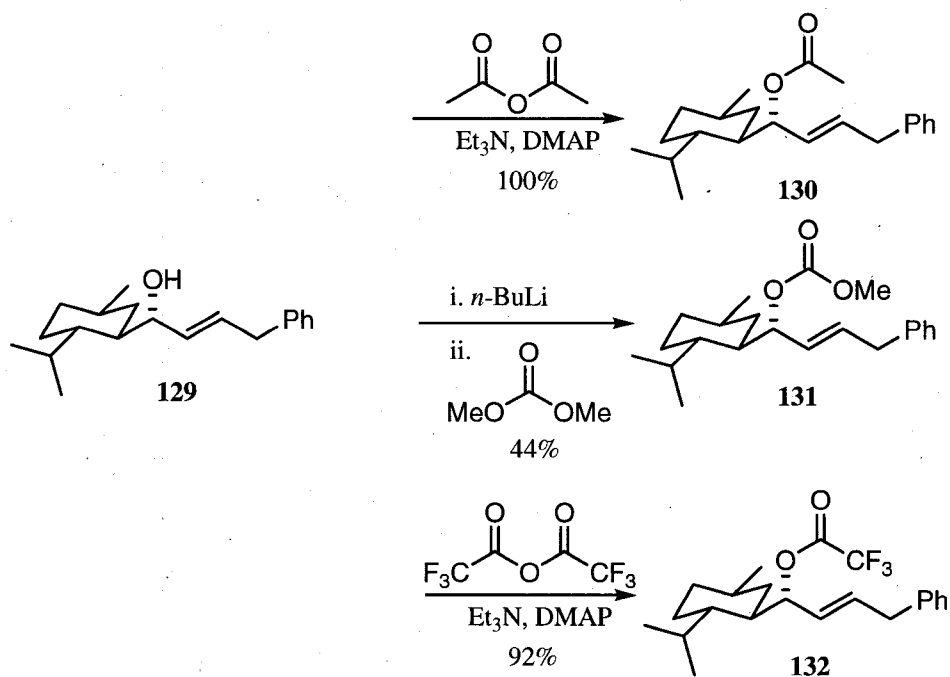


Schéma 27

1.2.2. Développement des conditions pour une alkylation allylique

Il est possible de faire l'activation *in situ* d'un alcool allylique avec du triéthylborane dans les alkylations allyliques catalysées avec le palladium.^{12e} Seulement du produit de départ a été récupéré suite à la réaction à partir de l'alcool **129**. Ensuite, nous avons essayé plusieurs conditions de réaction à partir de l'acétate **130** (Schéma 28, Tableau 1). Plusieurs sources de palladium ont été testées : Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, PdCl₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)Cl₂ et Pd₂(dba)₃ avec ou sans ligand supplémentaire comme PPh₃ ou P(OEt)₃. Tous ces essais ont été faits dans le THF, à la température ambiante ainsi qu'à reflux. Dans tous les cas, entre 65-100% du produit de départ a été récupéré. Lorsque la quantité récupérée du produit de départ était basse, jusqu'à 17% de produit d'élimination **140** a été aussi obtenu.

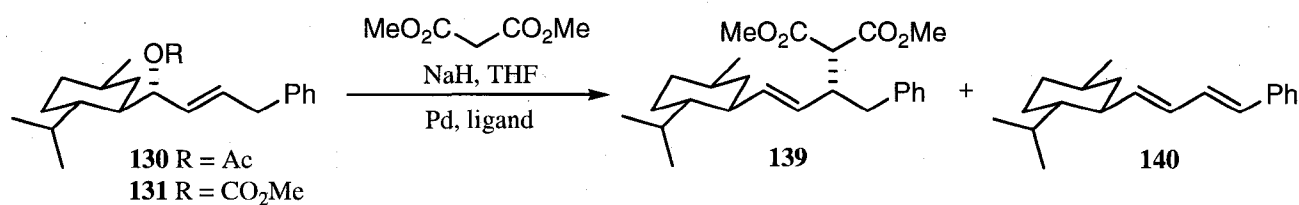


Schéma 28

Tableau 1. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir de l'acétate **130**.

Entrée	Palladium	Ligand	T (°C)	Temps (h)	130 (%)	139 (%)	140 (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄	PPh ₃	25	24	100		
			65	12			
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	25	24	80		
			65	12			
3	Pd ₂ dba ₃	PPh ₃	25	17	99		
			65	24			
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	25	15	91		
			65	24			
5	PdCl ₂	PPh ₃	25	19	65		
			65	19			
6	Pd(OAc) ₂	P(OEt) ₃	25	66	93		trace
			65	19			
7	Pd(dppf)Cl ₂	PPh ₃	25	66	100		
			65	19			
8	Pd(PPh ₃) ₄	Aucun	25	19	38	12	17
			45	19			
9	Pd(PPh ₃) ₄	Aucun	25	7	83		17
			45	63			
10	Pd(PPh ₃) ₄	Aucun	45	118	62		trace
11	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	45	118	71		trace

a) Conditions de la réaction : Acétate **130** (1 éq.), NaCH(CO₂Me)₂ (2 éq.), palladium (10 mol%) et ligand (40 mol%) avec du THF comme solvant.

Le problème résidait soit dans la formation du complexe π -allyle ou dans l'empêchement stérique de l'attaque du nucléophile. Pour le savoir, nous avons essayé quelques conditions de réaction en utilisant, dans ces cas-ci, un nucléophile beaucoup plus petit que le diméthylmalonate, soit l'azoture de sodium. Encore une fois, seulement l'acétate de départ **130** a été récupéré. Donc, le problème était probablement dû à la difficile formation du complexe π -allyle de palladium.

Le carbonate est un groupement qui devrait faciliter l'insertion oxydante. Le carbonate **131** a été soumis à quelques conditions : avec ou sans base; Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ ou Pd₂(dba)₃; avec ou sans PPh₃; à la température ambiante ou à reflux (Tableau 2). Malheureusement, seul le produit de départ et/ou le produit d'élimination **140** ont été observés.

Tableau 2. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir du carbonate **131**^a.

Entrée	Palladium	Ligand	Base	T (°C)	Temps (h)	131 (%)	139 (%)	140 (%)
1	Pd ₂ dba ₃	PPh ₃	Aucune	25	35	60		
				65	24			
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Aucune	25	35	73		trace
				45	24			
3	Pd(PPh ₃) ₄	Aucun	NaH	25	18			25%
				45	21			

a) Conditions de la réaction : Carbonate **131** (1 éq.), palladium (10 mol%) et ligand (40 mol%) avec du THF comme solvant.

Il nous fallait donc un meilleur groupement partant. Le trifluoroacétate **132** a été mis en présence de palladium (Pd(PPh₃)₄ ou Pd(OAc)₂), de ligand (PPh₃, P(*o*-tol)₃ ou P(*p*-MeO-Ph)₃) dans différents solvants à différentes températures (THF (0 °C à t.a. à reflux), toluène (t.a.) ou DMF (t.a.)). Avec ces conditions, jusqu'à 30% du produit d'addition **139** a été obtenu (Schéma 29, Tableau 3). Un seul régioisomère d'addition du malonate a été observé. Par contre, jusqu'à 72% de produit d'élimination **140** ainsi que jusqu'à 28% d'alcool **129** ont été isolés dépendamment des conditions utilisées. La formation de l'alcool **129** peut être expliquée par l'attaque du nucléophile directement sur le trifluoroacétate.^{10a} Plusieurs tactiques pour réduire l'élimination ont été tentées : diminution de la quantité de base utilisée, addition lente du nucléophile à différentes températures, mais toutes ont été sans succès.

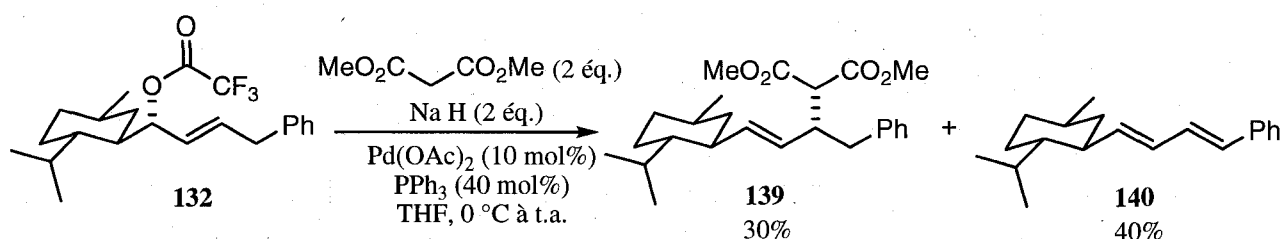


Tableau 3. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir du trifluoroacétate **132**^a.

Entrée	Palladium	Ligand	Solvent	T (°C)	Temps (h)	139 (%)	140 (%)	129 (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄	Aucun	THF	25	15	trace	18	25
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	THF	25	15	30	26	20
3	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	THF	25	45 min	22	34	21
4 ^b	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	THF	25	30 min	9	9	28
5 ^b	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	THF	0 à 25	1	30	40	
6 ^{b,c}	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	THF	25	12		72	
7 ^{b,c}	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	THF	65	12		67	
8 ^b	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	DMF	25	1		40	17
9 ^b	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	toluène	25	3 jours		34	
10 ^b	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tol) ₃	THF	25	18			8
11 ^b	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -MeOPh) ₃	THF	25	2	15	25	18

a) Conditions de la réaction : Trifluoroacétate **132** (1 équ.), CH₂(CO₂Me)₂ (2 équ.), NaH (2 équ.), palladium (10 mol%) et ligand (40 mol%). b) Utilisation de 1.5 équ. de NaH. c) Addition lente de la solution de l'anion du malonate de diméthyle sur une période de 1 h.

Nous avons enfin réussi à former le produit d'addition **139**, mais la quantité de produit d'élimination **140** était beaucoup trop élevée pour que cette réaction puisse être utile en synthèse. Le système conjugué ainsi formé (le diène conjugué avec le phényle) était probablement la raison pour laquelle ce produit semblait être si facilement formé. Nous avons donc remis en question le choix de cet alcool modèle qui nous causait problème et qui ne représentait pas bien l'alcool qui allait nous être nécessaire

à la synthèse de l'euphococcinine et de l'adaline. Nous avons donc opté pour un changement d'alcool allylique de départ.

1.2.3. Modification du substrat modèle et suite du développement des conditions pour une alkylation allylique

En vue de la synthèse des alcaloïdes cibles et pour diminuer la stabilité du diène **140**, le substituant benzyle sur la double liaison de l'alcool allylique de départ a été remplacé par une chaîne *n*-pentyle. L'iodure vinylique **142** a été obtenu suite à une hydroboration de Brown et, après un échange halogène-lithium, a été additionné au menthylaldéhyde pour donner majoritairement le diastéréoisomère **143** (Schéma 30). L'excès diastéréomérique a été déterminé par analyse RMN ¹H. Ensuite, l'alcool a été transformé en acétate **145** et en trifluoroacétate **146** selon des conditions standards.

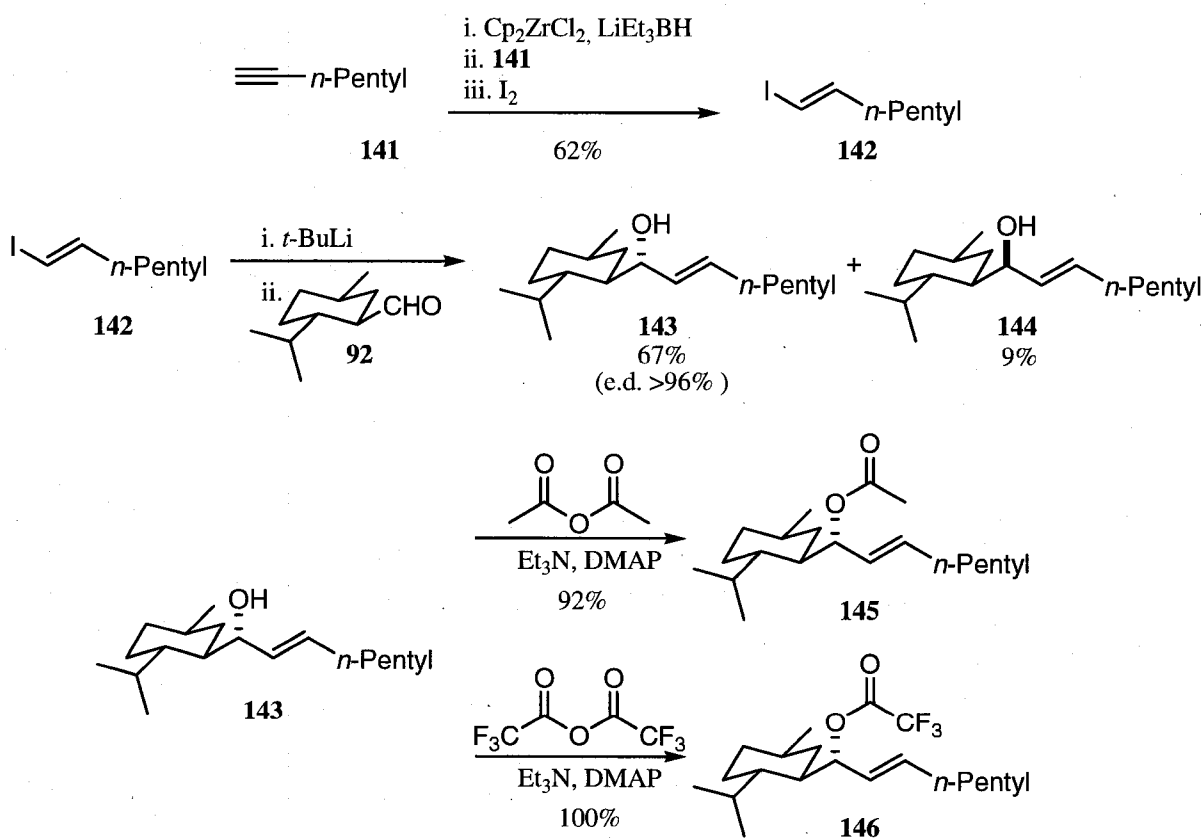


Schéma 30

L'acétate **145** a été placé dans les conditions d'alkylation allylique et seulement du produit de départ a été obtenu. Quant au trifluoroacétate **146**, suite à plusieurs essais de conditions (base : NaH ou KH; palladium : Pd(OAc)₂ ou PdCl₂; solvant : THF ou DMF), jusqu'à 82% de produit d'alkylation **147** a été isolé (Schéma 31, Tableau 4). Encore une fois, un seul régioisomère a été observé. Parmi les composés habituellement observés lors de ces essais, on peut mentionner le produit d'élimination **148** ainsi que l'alcool correspondant **143** dans des ratios variant selon les conditions utilisées.

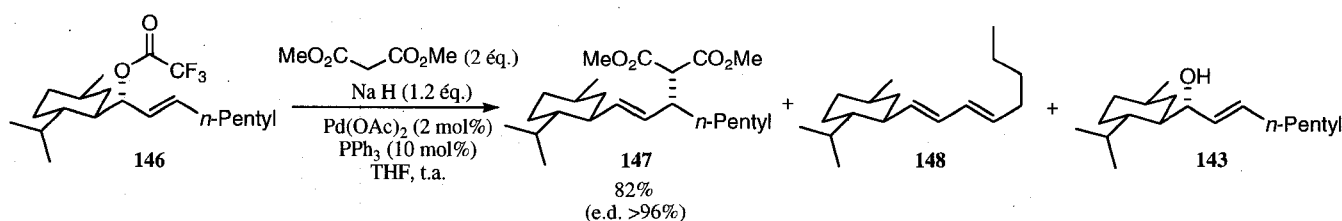


Tableau 4. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir du trifluoroacétate **146**^a.

Entrée	Palladium	Ligand	Solvant	T (°C)	Temps (h)	147 (%)	148 (%)	143 (%)
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	THF	25	1,5	82		
2 ^b	PdCl ₂	PPh ₃	THF	25	14	22		
3 ^b	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	DMF	25	18	30		
4 ^{b,c}	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	THF	25	15	17	37	
				65	7			

a) Conditions de la réaction : Trifluoroacétate **146** (1 équ.), CH₂(CO₂Me)₂ (2 équ.), NaH (1,2 équ.), palladium (2 mol%) et ligand (10 mol%). b) 5 mol% de palladium et 25 mol% de ligand. c) Utilisation de KH comme base au lieu de NaH.

Dans le but de vérifier s'il y avait bien eu conservation de l'information stéréochimique, la réaction a été effectuée à partir du diastéréoisomère **149** (Schéma 32). L'alkylation allylique, sous ces conditions, a permis l'obtention de 43% du diastéréoisomère **150** du produit d'alkylation. L'analyse RMN ¹H de ce produit **150** a révélé la présence de 5% de son diastéréoisomère **147**. Heureusement, dans le cas de la réaction du trifluoroacétate **146**, aucune trace par RMN de son diastéréoisomère **150** n'a été observée.

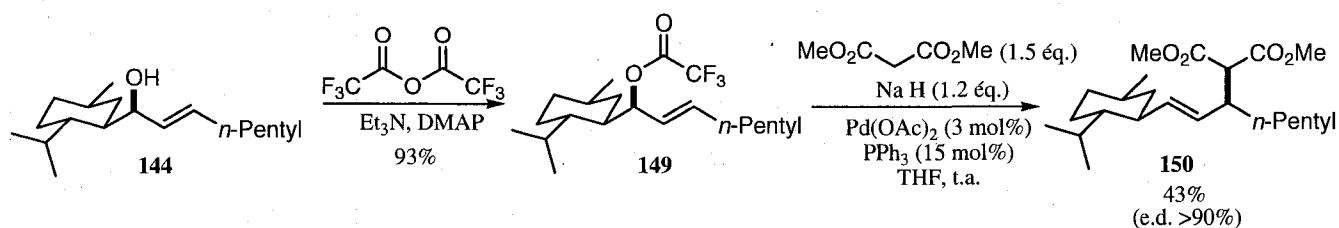


Schéma 32

1.2.4. Confirmation de la stéréochimie d'addition par dérivation

Nous savions que seul le diastéréoisomère **147** était formé, mais y avait-il vraiment eu une double inversion de la configuration de l'alcool de départ vers le nouveau centre formé? Pour en être certain, nous avons clivé l'auxiliaire en effectuant une ozonolyse suivi d'un traitement en conditions réductrices. La lactone **151** a été obtenue suite à une cyclisation de l'intermédiaire hydroxyle sur un des esters du fragment malonate. La lactone connue **152**⁵⁸ a été formée suite à une décarboxylation de Krapcho. Le signe négatif de sa rotation optique nous a permis de déterminer qu'elle avait bien la configuration *S* prédite par une double inversion de configuration lors de l'alkylation allylique (Schéma 33).

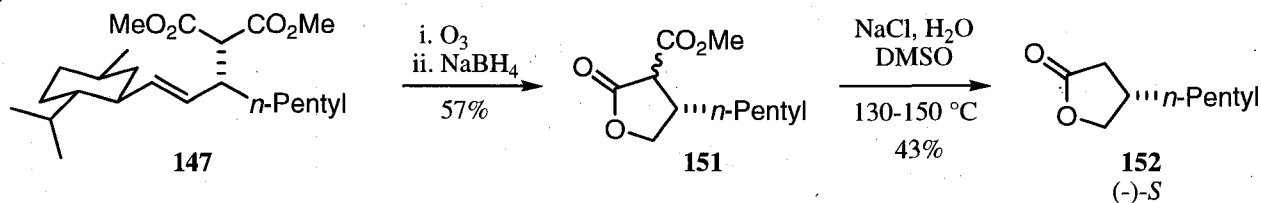


Schéma 33

1.3. Vers la formation de centres quaternaires en utilisant les complexes π -allyles de palladium

Ayant réussi à former des centres tertiaires chiraux avec une excellente pureté optique, il était maintenant temps de tenter la formation de centres quaternaires chiraux par la même méthode. Pour ce faire, nous nécessitions un alcool allylique, tel que **166**, avec une double liaison trisubstituée (Schéma 35).

1.3.1. Synthèse des substrats de départ

Un iodure vinylique trisubstitué est requis pour accéder à ces centres quaternaires chiraux. Une des méthodes les plus communes pour les fabriquer est la carbométallation, c'est à dire l'addition régio- et stéréosélective d'organométalliques sur une triple liaison. Plusieurs de ces carbométallations ont été développées dans les années 70, comme la carbomagnésiation⁵⁹, la carbotitanation⁶⁰, la carbocupration⁶¹ ou la carboalumination⁶² (Schéma 34). La carbomagnésiation est l'addition *anti* d'un carbone et du magnésium sur une triple liaison et nécessite un alcool propargylique ou homopropargylique. Étant donné cette restriction structurale, cette avenue n'a pas été considérée comme voie de synthèse. La stannylcupration⁶³ d'un alcyne permet l'addition *syn* d'un atome de cuivre et d'un groupement étain qui pourrait permettre, par la suite, de faire un lien carbone-carbone en utilisant un couplage de Stille, par exemple. Cette voie a été précédemment explorée par Cédricx Godbout et a généré un mélange de produits.⁵² Pour cette raison, nous n'avons pas retenu cette voie de synthèse. La carbotitanation permet l'addition *syn* d'un groupement allyle et du titane sur un alcyne interne. Cette approche n'a pas été investiguée puisqu'elle se limite à l'addition d'une chaîne allyle. Par contre, elle a déjà été utilisée dans le cadre des études de Stéphanie Roy.⁴¹ Quant à la carbocupration, elle permet l'addition *syn* d'une variété de chaînes carbonées sur des alcynes terminaux ou internes. La formation de produit d'homocouplage **157** et la stabilité thermique des organocuivres sont souvent des problèmes importants et pour les éviter, les conditions doivent être minutieusement optimisées pour chacun des substrats. Finalement, la carboalumination catalysée par le zirconium se limite à l'addition *syn* de groupement méthyle ou éthyle. Cette route a déjà été utilisée avec succès dans le laboratoire du Pr Spino pour la construction de centres quaternaires chiraux possédant un méthyle.^{44,46,48}

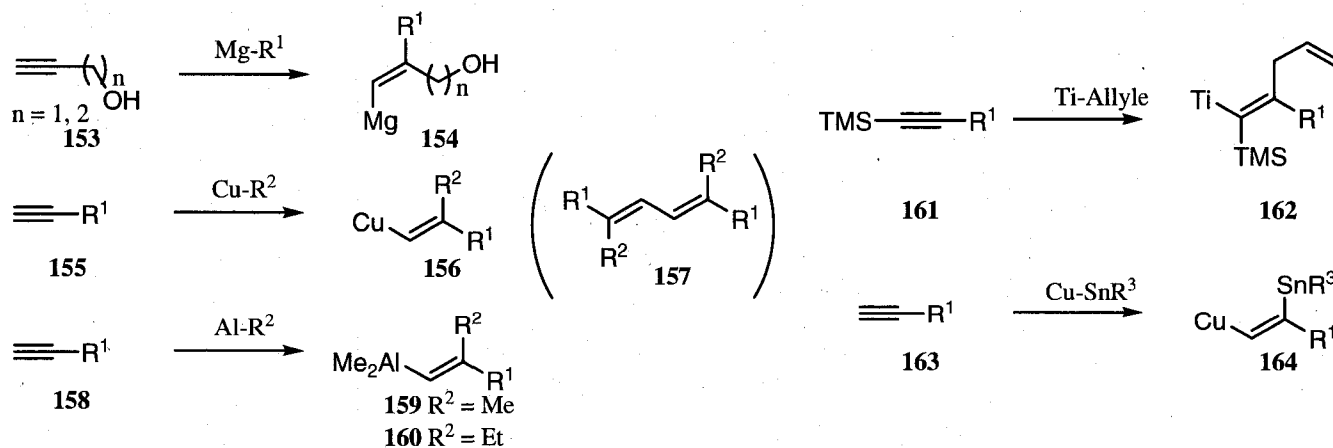
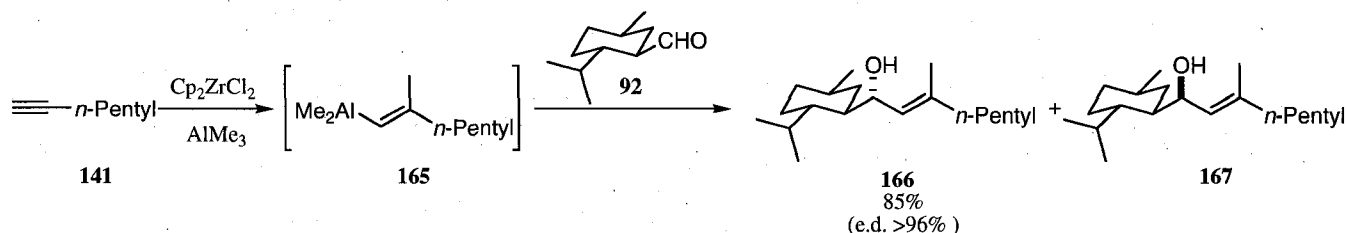


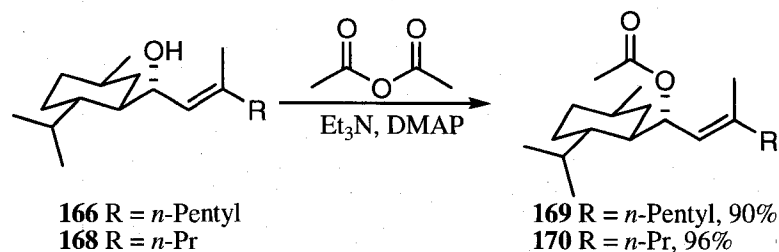
Schéma 34

Comme nous désirions un groupement méthyle comme substituant afin d'avoir un substrat modèle pour la synthèse de l'euphococcinine, nous avons choisi d'utiliser la carboalumination. Donc, à partir de la triple liaison terminale, le vinylalane **165**, formé *in situ*, a été additionné sur le menthylaldéhyde, ce qui a conduit aux alcools allyliques correspondants **166** et **167** (Schéma 35). L'excès diastéréomérique a été déterminé par analyse RMN ^1H .



1.3.2. Développement des conditions pour l'alkylation allylique

Les alcools **166** et **168** (ce dernier ayant été synthétisé par Stéphanie Roy lors de ses travaux de maîtrise) ont été transformés en acétates **169** et **170** afin de vérifier si ces substrats réagiraient de façon similaire à l'acétate **145** pour générer un centre quaternaire chiral (Schéma 36).



Lorsque soumis à quelques conditions de réaction, entre 62 et 81% de l'acétate de départ a été récupéré. L'acétate semblait, comme c'était le cas pour le substrat disubstitué **145**, trop peu réactif. Malheureusement, lorsque nous avons tenté de synthétiser le trifluoroacétate **171** (Schéma 37), un mélange inséparable de ce qui semble être les diènes **172** et **173** (non caractérisés mais observés par RMN ^1H) a été récupéré (Figure 4).

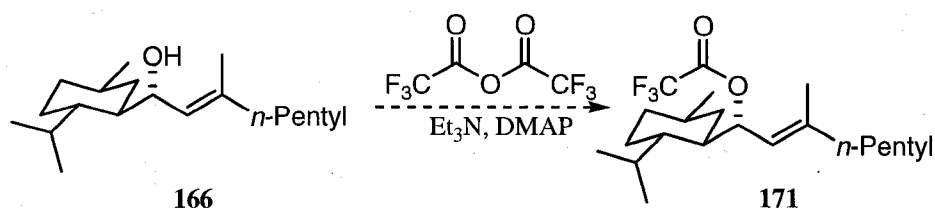


Schéma 37

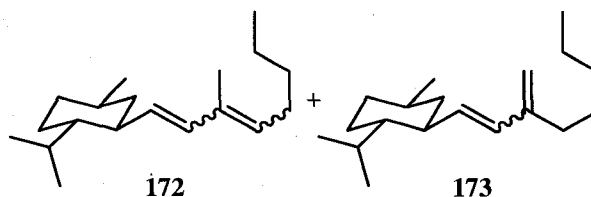


Figure 4. Produits d'élimination 172 et 173.

Dans le but d'éviter la formation des diènes **172** et **173**, la force du groupement partant a été réduite en substituant les atomes de fluor par des atomes de chlore qui sont moins électronégatifs. Le trichloroacétate **174** a été formé et observé une seule fois par RMN ^1H mais cette expérience n'a pu être reproduite et tous les autres essais ont mené aux produits d'élimination **172** et **173** (Schéma 38). Nous avons même essayé de le former sans l'isoler juste avant de le placer dans les conditions d'alkylation allylique avec le palladium mais les produits d'élimination **172** et **173** ont encore été récupérés. En vue de réduire d'avantage la nucléofugacité du groupement partant, le dichloroacétate **175** et le chloroacétate **176** ont aussi été synthétisés.

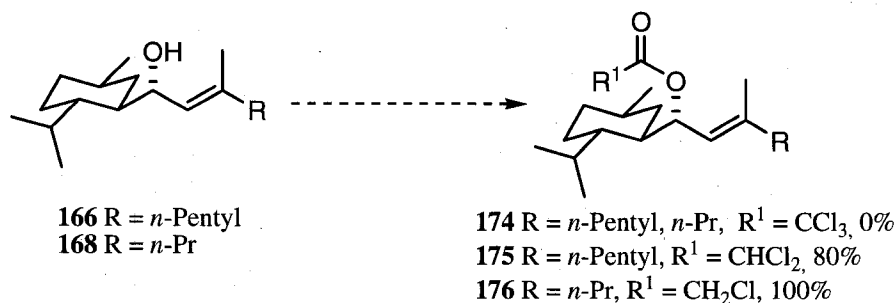


Schéma 38

Lorsque le dichloroacétate **175** a été placé dans les conditions d'alkylation allylique catalysée par le palladium, la réaction ne s'est jamais rendue à complétion et seulement les produits d'élimination **172** et **173** ont été récupérés. Le produit de départ n'a pu être récupéré dû à son instabilité sur le gel de silice. Dans le cas du chloroacétate **176**, la compétition entre la formation du complexe π -allyle de palladium

et la substitution de l'atome de chlore par le malonate était prévisible. Effectivement, quelques essais ont été faits et le produit de substitution **177** a été obtenu entre 13-19% ainsi que la récupération de 32% du produit de départ et 28% de l'alcool correspondant **166** (Figure 5). Le reste de la masse contient des produits de structure inconnue.

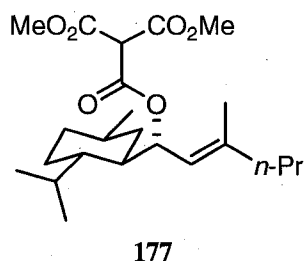


Figure 5. Produit de substitution **177**.

Il nous fallait trouver un groupement partant ayant moins tendance à éliminer, mais suffisamment réactif et/ou trouver des conditions de réactions moins basiques pour l'alkylation allylique.

1.3.3. Approche par décarboxylation

La décarboxylation de complexe π -allyle de palladium est une approche qui pouvait satisfaire tous ces critères à la fois, tel que discuté dans la section I.1.1. Les groupements allyliques requis pour cette réaction sont des dérivés cétocarboxylates. Cette réaction peut s'effectuer en absence de base supplémentaire puisqu'un équivalent d'énolate est généré suite à la décarboxylation. Les dérivés nécessaires **178** et **179** ont été formés suite à un couplage entre l'alcool et l'acide correspondant (Schéma 39).

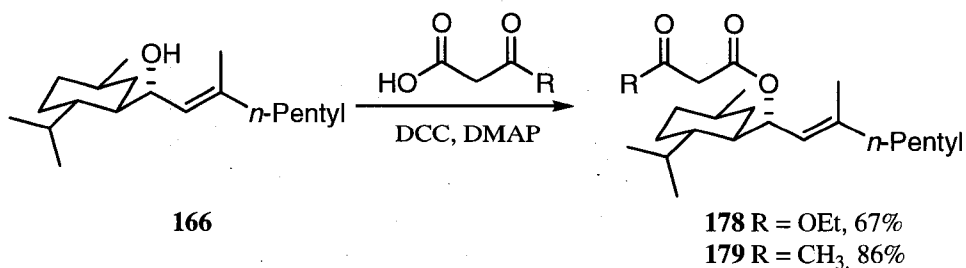


Schéma 39

Lorsque **178** et **179** ont été soumis à différentes conditions d'alkylation (palladium : Pd(OAc)₂ ou Pd₂(dba)₃; ligand : PPh₃ ou dppe; base : NaH ou aucune; solvant : THF ou DMF; température : t.a. ou reflux), le produit de départ a été partiellement récupéré, en traces ou jusqu'à 76% de rendement. En présence de base et de chauffage, les produits d'élimination **172** et **173** ont été observés ainsi que des produits de décomposition. Aucun produit d'alkylation n'a été obtenu.

Tableau 5. Alkylation allylique catalysée par le palladium à partir des dérivés **178** et **179**^a.

Entrée	Substrat	Palladium	Ligand	Base	Solvant	T (°C)	Temps (h)	178/179 (%)	166 (%)	172-173 (%)
1	178	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Aucune	THF	25	16	62		
2	178	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Aucune	THF	65	2	76		
3	178	Pd ₂ dba ₃	dppe	Aucune	DMF	25	16	66		
						65	4			
4	178	Pd(OAc) ₂	dppe	Aucune	THF	25	22	trace		
5	178	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	NaH	THF	25	15	trace		
						65	1			
6	179	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Aucune	THF	25 à	48	68		
						65	4			
7	179	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	NaH	DMF	25	15		trace	trace
						110	15			
8	179	Pd(OAc) ₂	dppe	Aucune	DMF	140		26		trace

a) Conditions de la réaction : **178** et **179** (1 éq.), palladium (5 mol%), ligand (25 mol%) et base (1,2 éq.).

Tous ces résultats indiquent qu'il est difficile de trouver un groupement partant allylique qui permettrait la formation du complexe π -allyle et minimiserait la génération des produits d'élimination. Ceci est probablement dû à l'important encombrement stérique présent dans notre système, occasionné surtout par le noyau menthyle. Peut-être pourrions-nous tirer profit de cet encombrement et l'utiliser à notre avantage dans une réaction intramoléculaire, comme un réarrangement sigmatropique [3,3]?

CHAPITRE 2 : FORMATION DE CENTRES QUATERNAIRES CHIRAUX À PARTIR DE SUBSTRATS ALLYLIQUES VIA UN RÉARRANGEMENT SIGMATROPIQUE [3,3]

2.1. Introduction

L'encombrement stérique du fragment menthyle a déjà été utilisé avec succès afin de favoriser un produit de réarrangement sigmatropique [3,3], plus précisément, le réarrangement d'azotures allyliques.^{43b} La régiosélectivité de ce réarrangement sigmatropique est habituellement faible lorsqu'aucune contrainte stérique ou biais électronique n'est présent. Cependant, grâce à l'effet stérique important généré par le fragment menthyle, un excellent ratio thermodynamique de régioisomères des azotures allyliques est obtenu (Schéma 40). Pour les réarrangements sous contrôle cinétique, comme le réarrangement de Claisen, la stéréochimie du carbone chiral dans le produit final est contrôlée par la stéréochimie du carbinol de départ tel que décrit à la section suivante. Nous étions donc confiants de pouvoir former efficacement des centres quaternaires chiraux en utilisant un réarrangement sigmatropique [3,3].

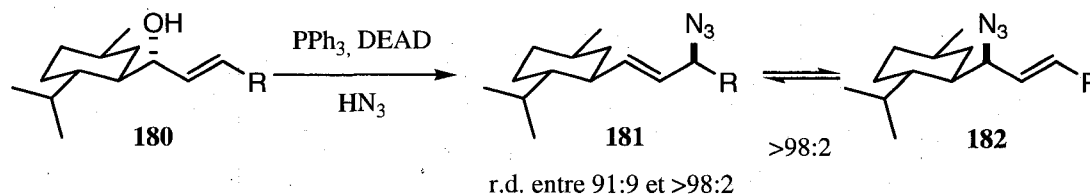


Schéma 40

2.2. Formation de centres quaternaires via un réarrangement sigmatropique [3,3]

Comme mentionné à la section I.2, il existe plusieurs variantes du réarrangement de Claisen. Tous nécessitent la formation d'un intermédiaire vinylique **183**, souvent accessible à partir de l'alcool correspondant en 1 ou 2 étapes (Schéma 41). L'état de transition cyclique à 6 membres privilégié sera celui où le substituant menthyle sera en position pseudoéquatoriale. Ainsi, la stéréochimie du centre quaternaire nouvellement généré sera déterminée par la configuration du carbone portant l'alcool initial. La réactivité pourrait être faible due à l'interaction pseudo 1,3-diaxiale entre X et le méthyle dans l'un

ou l'autre des états de transition (Schéma 41). C'est d'ailleurs la raison principale de la difficulté de former des centres quaternaires par cette méthode. Par contre, lorsque X est un hydrogène, cette interaction devient moins importante et la répulsion stérique du fragment menthyle (décompression stérique) pourra augmenter la réactivité du système.

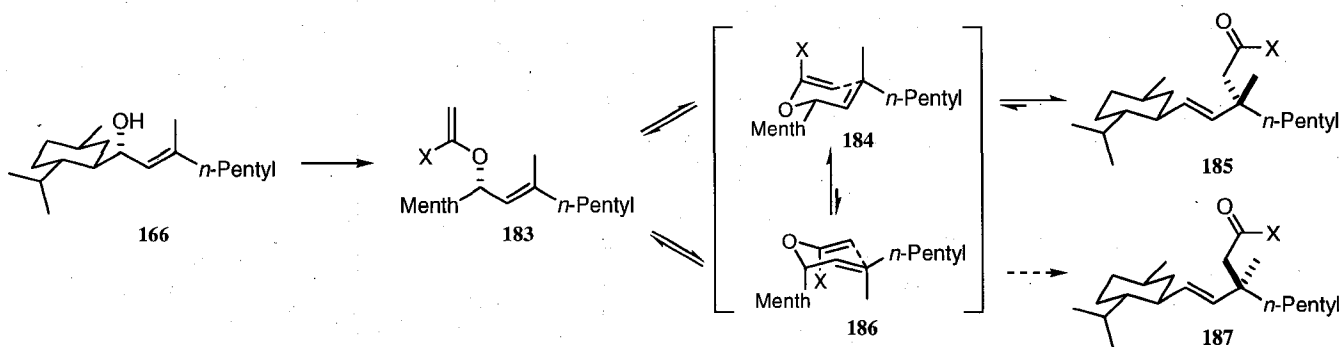


Schéma 41

2.2.1. Réarrangements de Claisen-Ireland, de Carroll et autres

Le réarrangement de Claisen-Ireland⁶⁴ a été le premier réarrangement investigué puisque celui-ci nécessite normalement les conditions les plus douces. Ce réarrangement implique la formation d'un éther d'énol silylé **188-190**, à partir d'un acétate **169** ou de cétocarboxylates **178** et **179**, pour conduire, après le réarrangement, à l'acide carboxylique correspondant (Schéma 42). Différentes bases, agents silylants, solvants et températures pour la formation de l'éther d'énol silylé ainsi que différentes températures pour permettre le réarrangement ont été testés et quelques résultats sont compilés dans le Tableau 6 (entrées 1 à 10).

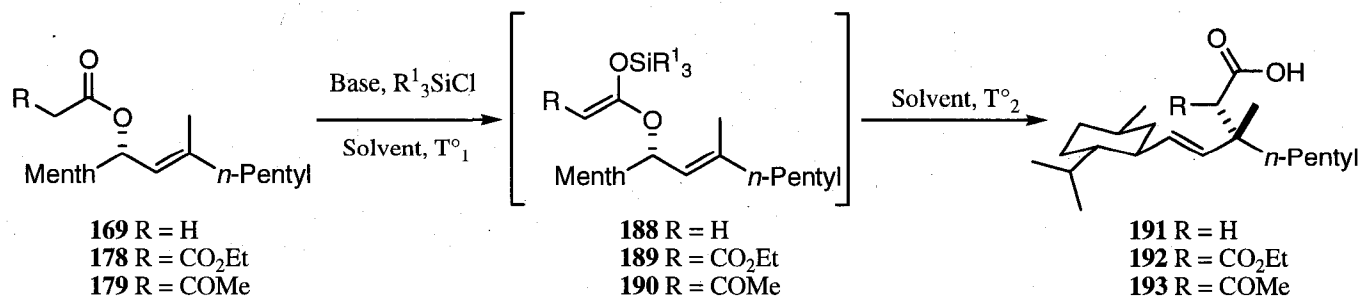


Schéma 42

Tableau 6. Réarrangement de Claisen-Ireland et de Carroll.

Entrée	Substrat	Base	T° ₁	R ¹ ₃ SiCl	Solvant	T° ₂	Produit (%)
1	169	LiHMDS	-78 °C	TMSCl	THF	-78 °C à t.a. à reflux	169 (68%)
2	169	LiHMDS	-78 °C à 0 °C	TMSCl	THF	-78 °C à t.a. à reflux	169 (88%)
3	169	KHMDS	-78 °C	TMSCl	Toluène	-78 °C à t.a. à reflux	169 (77%)
4	169	KHMDS	-78 °C à 0 °C	TMSCl	Toluène	-78 °C à t.a. à reflux	169 (96%)
5	169	LDA	-78 °C	TMSCl	THF	-78 °C à t.a. à reflux	169 (86%)
6	169	LDA	-78 °C	TBDMSCl	THF	-78 °C à t.a. à reflux	169 (80%)
7	178	NaH	0 °C à reflux	TMSCl	THF	Reflux	172-3 (34%)
8	178	NaH	t.a. à 55 °C	TMSCl	THF	55 °C	172-3 (75%)
9	178	NaH	N/A	TMSCl /Et ₃ N	THF	t.a. à reflux	178 (50%)
10	178	NaH	0 °C	TMSCl/ Et ₃ N	DME	0 °C à t.a. à reflux	178 (89%)
11	169	LDA	N/A	N/A	THF	-78 °C à t.a.	(194 + 166) (62%)
12	169	LDA	N/A	N/A	THF (suivi de toluène)	-78 °C à t.a. à reflux	169 (84%)
13	179	LDA	N/A	N/A	THF	-78 °C à t.a.	179 (18%) + 172-3 (33%)
14	179	LiHMDS	N/A	N/A	THF	-78 °C à t.a. à reflux	179 (44%)

Plusieurs groupes de recherche ont observé que la nature⁶⁵ et la quantité⁶⁶ de base utilisée était des facteurs importants à contrôler. L'utilisation d'un agent silylant ajouté en présence de triéthylamine^{65a} sont aussi des précautions importantes à considérer. De plus, l'ajout de la base à un mélange de l'électrophile et l'agent silylant peut aussi contribuer au succès de la formation de l'intermédiaire silylé permettant de trapper immédiatement l'énolate.⁶⁶ Toutes ces précautions ont été respectées lors de nos essais. Néanmoins, le produit de réarrangement n'a pas été observé dans aucun cas. Du produit de départ a été récupéré majoritairement et nous ne pouvions confirmer où était le réel problème : la formation de l'acétal silylé de cétène ou le réarrangement sigmatropique? Aucun effort n'a été fourni pour répondre à cette interrogation étant donné que d'autres variantes du réarrangement sigmatropique de Claisen ont résolu le problème.

Ayant ces intermédiaires acétate **169** et cétocarboxylate **178-9** sous la main, quelques conditions pour effectuer le réarrangement de Carroll⁶⁷ (entrées 11 à 14) ont aussi été testées. Un mélange d'alcool **166** et de produit de condensation de Claisen **194** (Figure 6) a été isolé (entrée 11). Pour éviter la formation de **194**, la réaction (entrée 12) a été effectuée dans des conditions de réaction plus diluées mais que du produit de départ a alors été récupéré.

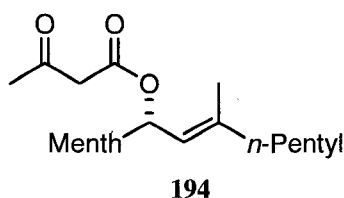


Figure 6. Produit de condensation de Claisen formé à partir de **169**.

Une autre façon d'accéder à un éther d'énol à partir d'un acétate est de lui faire subir une méthylation de Petasis.²⁷ Précédemment, Topwe Mwene-Mbeja avait déjà essayé de faire la méthylation d'un alcool allylique où, au lieu d'une chaîne *n*-pentyle comme substituant sur la double liaison, il avait un groupement tolyle et la méthylation suivie du réarrangement avaient bien fonctionnés.⁶⁸ Cependant, et pour des raisons inconnues, la méthylation avait échoué lorsqu'une chaîne *n*-butyle remplaçait le substituant tolyle. En effet, l'acétate **169** a été placé en présence du réactif de Petasis, mais la méthylation n'a pas eu lieu (Schéma 43).

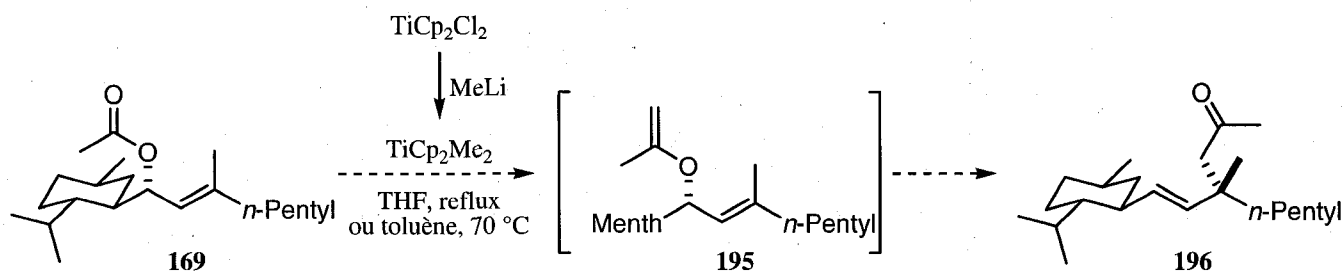


Schéma 43

2.2.2. Réarrangement de Johnson-Claisen

Le réarrangement de Johnson-Claisen⁶⁹, comme décrit à la section I.2.2., permet la formation *in situ* de l'intermédiaire vinylique **197-8** à partir d'un orthoacétate et d'un catalyseur (Schéma 44). Les conditions typiques impliquent le triéthylorthoacétate et une quantité catalytique d'acide propionique. Ces conditions ont d'abord été utilisées dans un montage à distillation afin de déplacer l'équilibre vers l'intermédiaire vinylique **197** en distillant l'éthanol formé au fur et à mesure de la réaction (Tableau 7, entrées 1 à 3).⁶⁹ Le réarrangement sigmatropique [3,3] a eu lieu et entre 21 et 67% de l'ester **199** a été obtenu suite à quelques heures de chauffage. L'acétate **169** a aussi été obtenu et sa présence peut être expliquée par l'hydrolyse de l'intermédiaire vinylique **197** lors du traitement aqueux ou au contact du gel de silice.^{21b} Cette réaction n'était pas très reproductible.

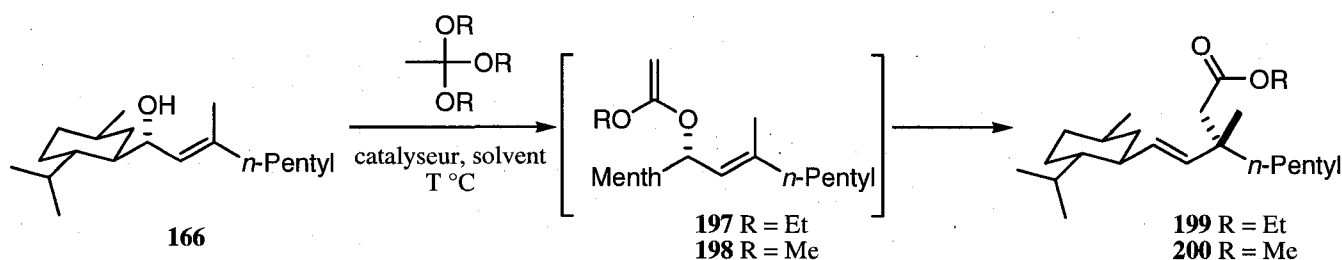
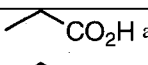
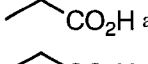
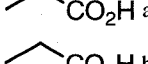
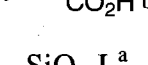
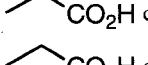
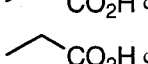
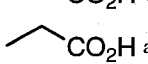
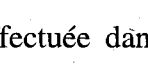


Schéma 44

La réaction a aussi été effectuée dans un tube scellé, ce qui a permis d'atteindre de plus hautes températures pour permettre le réarrangement.⁷⁰ Cependant, aucune augmentation de rendement n'a été observée. D'autres catalyseurs, tels que Montmorillonite KSF²¹, SiO₂-I₂²², ont aussi été testés, mais sans grande amélioration de rendement. L'utilisation des micro-ondes est depuis longtemps connue pour accélérer les réactions péricycliques.^{21,71} Les résultats obtenus lors de ces essais avec les micro-ondes n'ont pas été reproductibles étant donné que les conditions de réaction n'ont pas été reproductibles.

Enfin, le triméthylorthoacétate a été utilisé comme source d'orthoacétate dans ce réarrangement (entrée 10) et le rendement a été très faible.⁷²

Tableau 7. Réarrangement de Johnson-Claisen.

Entrée	R	Catalyseur	Solvant	T °C	Temps	199 ou 200 (%)	166 (%)	172-3 (%)	169 (%)
1	Et	 CO ₂ H ^a	aucun	135-140 °C	3.5 h	27			tr
2	Et	 CO ₂ H ^a	aucun	135-140 °C	6 h	62			tr
3	Et	 CO ₂ H ^a	aucun	135-140 °C	7.5 h	21			11
4	Et	 CO ₂ H ^b	aucun	180-185 °C	24 h	27		21	20
5	Et	SiO ₂ -I ₂ ^a	aucun	Reflux (142 °C)	6 h	25			tr
6	Et	KSF ^c	DMF	200 W (120 °C)	10 min	15		54	tr
7	Et	 CO ₂ H ^c	aucun	300 W (150 °C)	10 min	49	10		
8	Et	 CO ₂ H ^c	aucun	300 W (150 °C)	15 min	38	11		16
9	Et	 CO ₂ H ^c	DMF	300 W (150 °C)	3 x 5 min	50	15		tr
10	Me	 CO ₂ H ^a	toluène	100-105 °C	6 h	15			

a) Réaction effectuée dans un montage à distillation. b) Réaction effectuée dans un tube scellé. c) Réaction effectuée sous l'effet de micro-ondes.

2.2.3. Réarrangement de Claisen précédé d'une transéthérification catalysée par un métal

Entretemps, la transéthérification catalysée par le Pd⁺² et le Hg⁺² a été explorée. Ces réactions ont été décrites à la section I.2.3. Le mécanisme proposé pour cet échange sous catalyse est présenté au Schéma 45. Tout d'abord, une alkoxyméallation a lieu pour ensuite éliminer un groupement alkoxy et régénérer le M⁺².

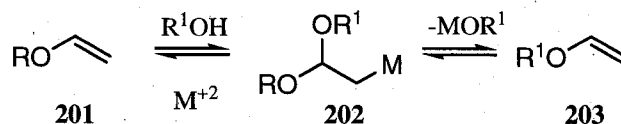


Schéma 45

2.2.3.1. Catalyse par Pd⁺²

Il est connu que le Pd⁺² permet de catalyser l'échange d'éther vinylique.^{31b,c} Récemment, un groupe de recherche de Boehringer-Ingelheim a mis au point des catalyseurs de palladium qui permettent de faire la transéthérification en tandem avec le réarrangement de Claisen.^{31a} La température pour réaliser la transéthérification doit être maintenue sous 90 °C puisque les catalyseurs sont connus pour décomposer à cette température. Lorsque l'équilibre est atteint, la température doit être augmentée (typiquement entre 120-150 °C) afin de permettre au réarrangement de Claisen d'avoir lieu. Les rendements varient entre 40 et 80% selon les substrats. La source de vinyléther utilisée est le tri(éthylène glycol)divinyl éther (TGDV) qui a un point d'ébullition assez élevée (>120 °C / 18 mmHg) et une bonne polarité.

Ces conditions ont été testées plusieurs fois (Tableau 8) sur l'alcool allylique **166** (Schéma 46), mais lors de l'échange vinylique, du palladium noir (signe de la décomposition du catalyseur) a été observé même si la température de la réaction n'a pas été plus élevée que 80-85 °C. L'alcool de départ **166** a toujours été récupéré puisque la transéthérification est un équilibre mais que celui-ci ne peut pas être déplacé par la formation du produit de réarrangement sigmatropique à cette température (entrées 1 à 4). En effet, le catalyseur de palladium n'est plus en mesure de pouvoir catalyser l'échange lorsque la température est augmentée pour permettre le réarrangement. La réaction ne pourra donc jamais se rendre à complétion. Il est possible de déplacer un peu l'équilibre de la transéthérification en utilisant un excès de vinyléther, mais cela ne semble pas être assez significatif pour permettre l'obtention de rendements acceptables pour notre substrat (entrées 1 à 6).

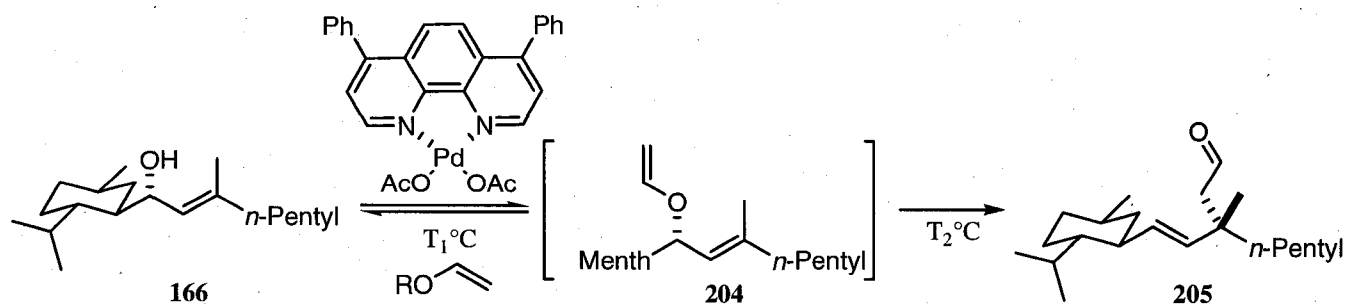


Schéma 46

Tableau 8. Réarrangement de Claisen suite à une transéthérification catalysée par le Pd⁺².

Entrée	ROCHCH ₂	T ₁ °C	Temps	T ₂ °C	Temps	205 (%)	166 (%)	204 (%)
1	BuOCHCH ₂	80-85 °C	17 h	Reflux (94 °C)	18 h	9		11
2	BuOCHCH ₂ ^a	80-85 °C	21 h	125-130 °C	22 h	36	18	
3	BuOCHCH ₂ ^b	80-85 °C	21 h	125-130 °C	22 h	10	40	
4	BuOCHCH ₂	75-80 °C	22 h	125-130 °C	5 h	29	11	27
5	BuOCHCH ₂	200-300 W	N/A	85 °C	2 x 30 min	27	34	
6	TGDV	70-75 °C	24 h	130-135 °C	17 h	décomposition		

a) DMF comme solvant. b) DMF/H₂O comme solvant.

En observant les temps de réaction et la quantité d'éther vinylique **204** récupéré, on peut en déduire que le réarrangement sigmatropique nécessite plusieurs heures de chauffage. De plus, la réaction ne semble pas reproductible.

2.2.3.2. Catalyse par Hg⁺²

L'utilisation d'un sel de mercure a été testée en espérant que les rendements soient plus élevés et les résultats plus reproductibles (Schéma 47, Tableau 9). Les rendements ont été nettement supérieurs aux essais précédents (entrées 8 et 9). On peut observer qu'une température plus élevée que 130-135 °C ainsi qu'un temps de réaction plus long diminue les rendements (entrées 1 à 3). Il faut donc trouver la bonne température qui permettra le réarrangement et évitera la décomposition des produits. Les essais avec les micro-ondes étaient prometteurs, mais des problèmes avec l'appareil n'ont pas permis d'en faire l'optimisation dans des délais raisonnables (entrées 4 à 7). L'utilisation du butylvinyléther a permis d'obtenir les résultats les plus reproductibles (entrées 8 à 11).

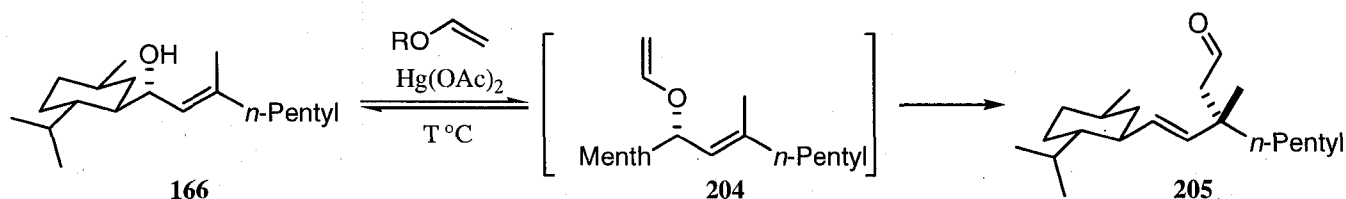


Schéma 47

Tableau 9. Réarrangement de Claisen suite à une transéthérification catalysée par le Hg^{+2} .

Entrée	ROCHCH_2	Méthode ^a	T °C	Temps	205 (%)	166 (%)	204 (%)	172-3 (%)
1	EtOCHCH_2	Tube scellé ^b	170 °C	14 h	23	27		
2	EtOCHCH_2	Tube scellé ^b	180 °C	24 h	39	11		8
3	EtOCHCH_2	Tube scellé ^b	180 °C	2 j	décomposition			
4	EtOCHCH_2	300 W ^c	150 °C	10+30 min	47	11		
5	EtOCHCH_2	300 W ^c		6 x 10 min	54			
6	EtOCHCH_2	300 W ^c		60+3 x 10 min	25			
7	BuOCHCH_2	200 W ^c	110 °C	30 min	51	9	22	
8	BuOCHCH_2	Tube scellé ^b	130-135 °C	17 h	69			
9	BuOCHCH_2	Tube scellé ^b	130-135 °C	14 h	72		10	
10	TGDV	Tube scellé ^b	130-135 °C	18 h	52			
11	TGDV	Tube scellé	130-135 °C	19 h	68		tr	

a) Conditions : 5 éq. de ROCHCH_2 , 0.15 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. b) Réaction effectuée dans un tube scellé. c) Réaction effectuée sous l'effet de micro-ondes.

Les conditions optimales du réarrangement sigmatropique du composé modèle **166** étaient enfin déterminées (5 éq. de BuOCHCH_2 , 0.15 éq. de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, chauffage à 130-135 C dans un tube scellé pendant une période variant entre 14 et 17 h). Nous étions enfin prêts à concentrer nos efforts vers la synthèse totale de l'euphococcinine. Ils sont discutés au chapitre suivant.

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE TOTALE DE LA (+)-EUPHOCOCCININE ET DE LA (-)-ADALINE

3.1. Introduction

L'euphococcinine et l'adaline étaient un peu plus à notre portée, maintenant que la formation de centres quaternaires chiraux était possible sur le substrat modèle **166** via un réarrangement sigmatropique [3,3]. Il était raisonnable de penser que ces conditions seraient aussi applicables à l'alcool allylique **208** approprié à la synthèse des alcaloïdes cibles. L'euphococcinine a d'abord été visée pour établir la voie de synthèse sur une molécule possédant un centre quaternaire moins encombré que celui de l'adaline.

3.2. Plan de synthèse

La voie de synthèse proposée pour l'euphococcinine est présentée au Schéma 48. L'alcool allylique **208** pourrait être obtenu à partir d'une carboalumination catalysée par le zirconium sur l'alcyne terminal **206**. Ensuite, la transéthérification catalysée par un sel de mercure suivie du réarrangement de Claisen pourrait former de manière concomitante le centre quaternaire chiral et la fonction aldéhyde sur le composé **209**. L'addition d'un vinylmétal suivie d'une oxydation pourrait permettre l'accès à l'énone **210**. L'énone pourrait ensuite devenir cyclique suite à une métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle pour former le cycle à huit membres **211**. Ensuite, le clivage oxydatif de l'auxiliaire conduirait à l'acide correspondant nécessaire pour permettre l'introduction de l'azote par un réarrangement de Curtius. L'isocyanate **213** ainsi obtenu pourrait être hydrolysé et enfin, suite à une cyclisation intramoléculaire sur l'énone, l'euphococcinine **82** pourrait être obtenue.

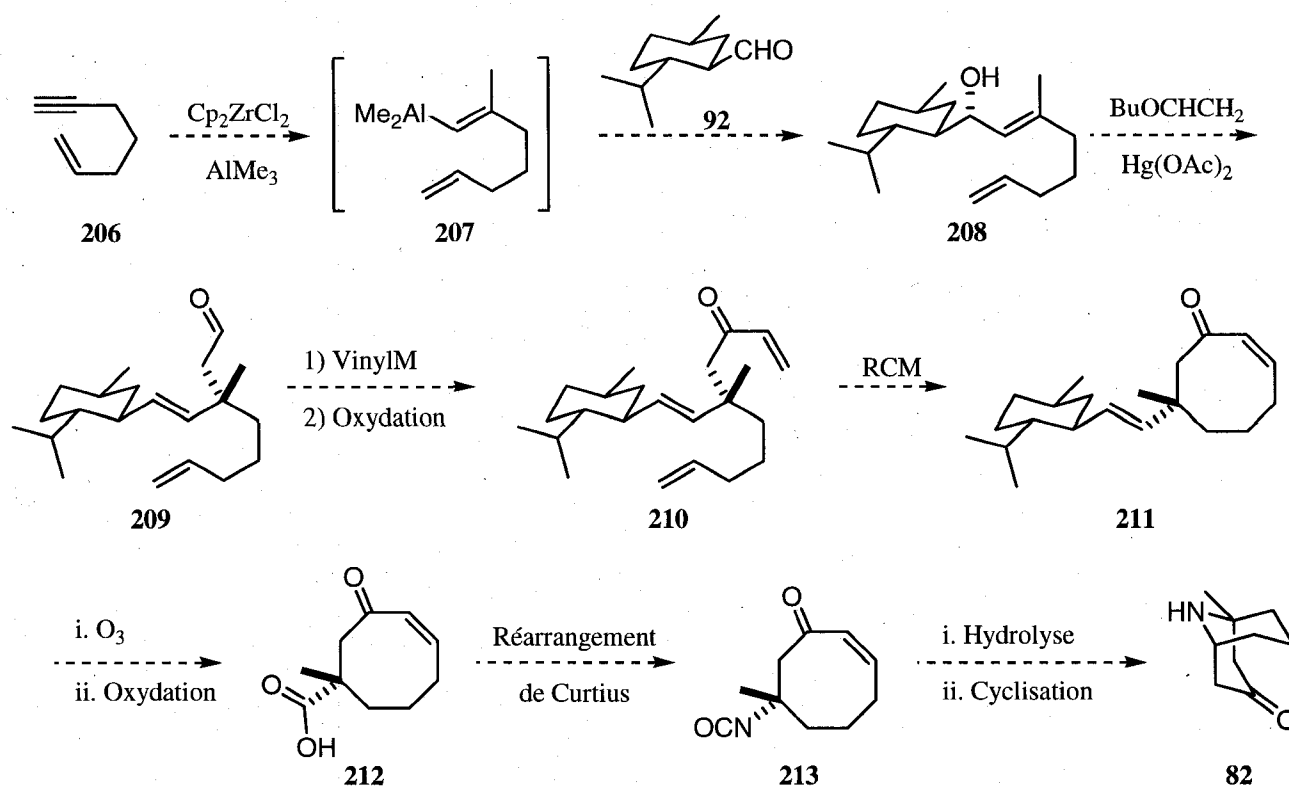


Schéma 48

3.3. Synthèse de la (+)-euphococcinine

3.3.1. Synthèse de l'alcool allylique **208** à partir du menthylaldéhyde **92**

L'alcyn **206**⁷³ a été obtenu à partir du 5-bromopentène **214** (Schéma 49). L'alcyn **206** a été obtenu avec un rendement de 67% selon une procédure décrite dans la littérature.⁷³ Ensuite, il a été soumis à la méthylalumination catalysée par le zirconium suivie de l'addition du vinylalane correspondant sur le menthylaldéhyde. À partir de l'alcyn **206**, l'alcool allylique **208** a été obtenu avec de faibles rendements comparativement aux précédents résultats d'addition de vinylalane sur le menthylaldéhyde. La présence de la double liaison terminale était probablement responsable de cette baisse de rendement. Il est possible qu'elle ait participé à des réactions secondaires puisque les doubles liaisons peuvent aussi subir une carboalumination.⁷⁴ Les rendements en alcool allylique **208** ont été augmentés jusqu'à 68% lorsqu'un excès de l'ényne **206** et de triméthylaluminium par rapport au menthylaldéhyde. L'excès diastéréomérique de l'alcool **208** de >99% a été déterminé par analyse CPV.

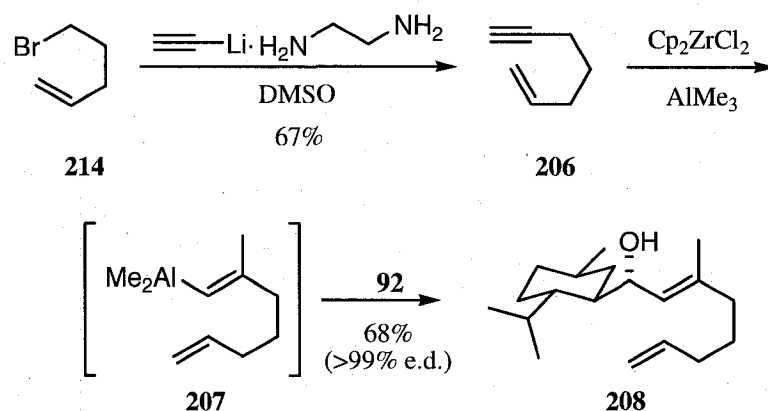


Schéma 49

3.3.2. Application du réarrangement sigmatropique [3,3]

Ensuite, vint le temps de faire le réarrangement de Claisen en utilisant les conditions préalablement développées. Les rendements obtenus ont été plus faibles que ceux obtenus à partir des composés modèles ce qui est attribuable à la présence d'un nouveau produit, l'acétal **215** (Schéma 50). L'hydrolyse de cet acétal a pu être faite en plaçant le produit brut en conditions aqueuse acide pour ainsi récupérer l'aldéhyde **209**. La présence de cet acétal a été attribuée à la présence de traces d'acide acétique dans l'acétate de mercure.

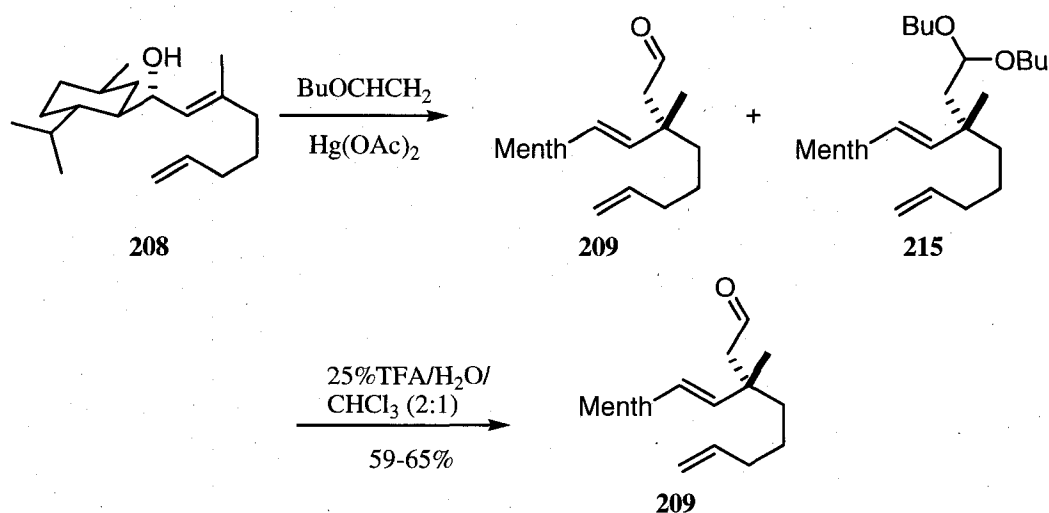


Schéma 50

Nous avons lavé le sel de mercure préalablement à son utilisation avec de l'éther diéthylique dans le but d'enlever les traces d'acide présentes pour éviter la formation de l'acétal **215**. Le réarrangement de Claisen a conduit à l'absence d'acétal lorsque le sel de mercure avait été soumis à un lavage (Schéma 51). L'excès diastéréoisomérique de l'aldéhyde **209** a été déterminé par analyse RMN ^1H .

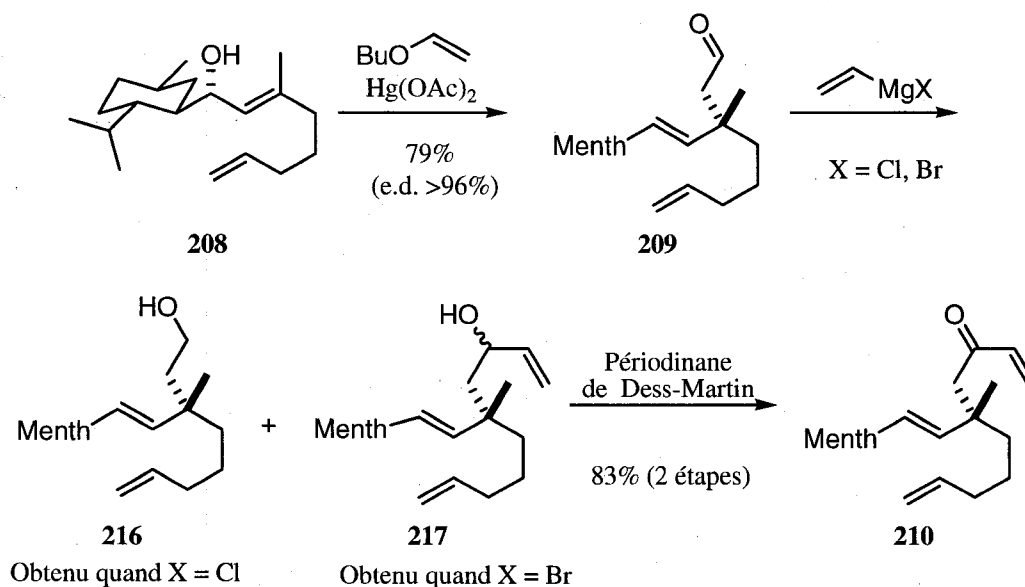


Schéma 51

De façon surprenante, l'addition du chlorure de vinylmagnésien a conduit uniquement à la réduction de l'aldéhyde en alcool **216** (Schéma 51). L'addition du bromure de vinylmagnésien sur l'aldéhyde **209**, lui, a conduit à l'alcool allylique **217** désiré. Celui-ci a ensuite été oxydé en énone **210** en utilisant les oxydants suivants : le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) et *N*-méthylmorpholine (NMO) (58%) ou encore le chlorochromate de pyridinium (PCC) (55%). Les meilleurs rendements ont été obtenus en utilisant le périodinanane de Dess-Martin (83% pour les 2 dernières étapes) nous procurant ainsi l'énone **210**.

3.3.3. Formation du cycle à 8 membres par métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle

La suite de la synthèse implique la formation du cycle à 8 membres via une métathèse d'alcènes avec une fermeture de cycle (RCM) pour conduire à l'énone cyclique **211**. Les cycles à 8 membres sont parmi les cycles difficiles à former dû aux importantes interactions transannulaires qui se développent

lors de leur formation (facteur enthalpique) ainsi que les faibles probabilités que les extrémités des chaînes se rencontrent (facteur entropique).⁷⁵ Différentes stratégies ont donc été développées dans la littérature afin de faciliter la formation de ces cycles. Par exemple, l'utilisation d'une contrainte conformationnelle ou l'utilisation d'un système ponté permet de jouer sur le facteur entropique réduisant ainsi les degrés de liberté de rotation des chaînes (Schéma 52).^{75a,76}

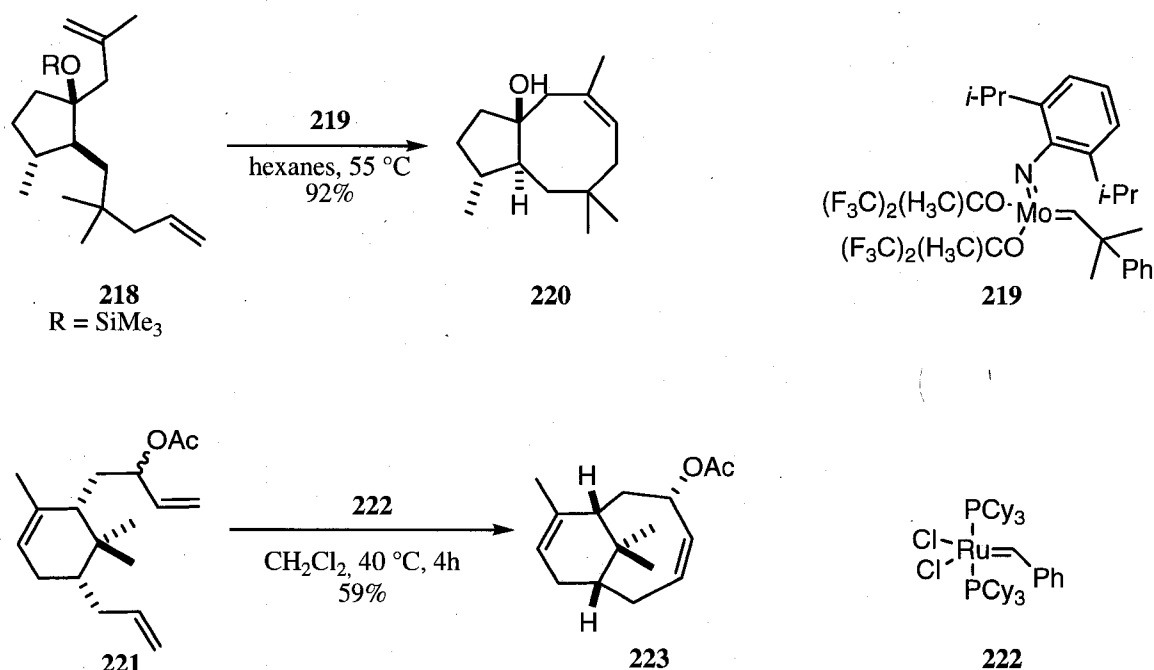


Schéma 52

Le groupe de Paquette a rapporté la formation d'un cycle à 8 membres similaire à celui que nous voulions former.^{76d} Ils ont obtenu l'énone cyclique **225** avec un rendement de 60% à l'aide du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération **222** (Schéma 53).

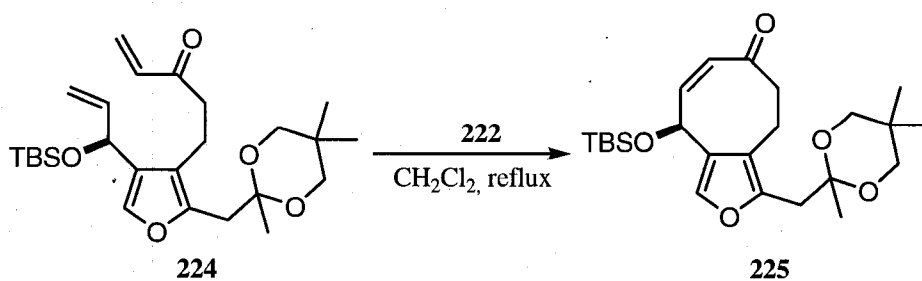


Schéma 53

Notre système contient trois alcènes, ce qui donne une possibilité de trois produits de fermeture de cycle possibles (Figure 7). Suite aux résultats d'une étude portant sur les limites et possibilités du clivage du noyau menthyle, la formation de cycles à 6 membres **226** est jugée improbable lorsqu'un centre quaternaire carboné est présent à cette position.⁴⁹ Le cycle à 5 membres **227** ne devrait pas être le produit majoritaire non plus puisque sa formation implique aussi le clivage du noyau menthyle et implique que l'initiation de la métathèse d'alcènes se fasse sur la double liaison la moins nucléophile, soit celle de l'énone.⁷⁷ Il est beaucoup plus probable que l'initiation ait lieu sur l'alcène terminal le plus riche en électrons, soit l'alcène terminal de la chaîne pentène. La métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle devrait donc mener majoritairement au cycle à 8 membres **211**.

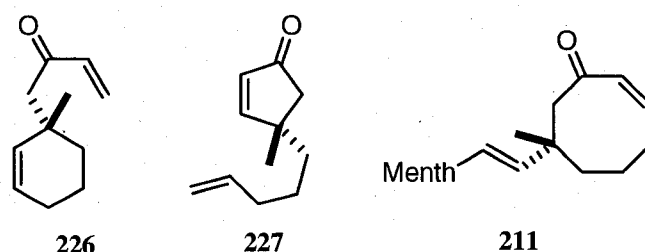


Figure 7. Produits possibles suite à la métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle.

En utilisant le catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération, à reflux dans le dichlorométhane, seul le produit de départ a été récupéré. En présence du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération, à température ambiante, 48% du cycle à 8 membres **211** a été isolé en plus de 12% d'un dimère (Tableau 10, entrée 1). Les structures des différents dimères possibles sont présentées à la Figure 8. Des dimères linéaires symétriques **229** et **231** et asymétrique **230** ne correspondent pas aux structures déduites par analyse spectrale RMN ¹H. En effet, le spectre ne contient pas de signaux correspondant à des protons sur une double liaison terminale. Quant au dimère **228**, sa structure correspond parfaitement aux données spectrales RMN ¹H ainsi qu'avec les autres données spectrales.

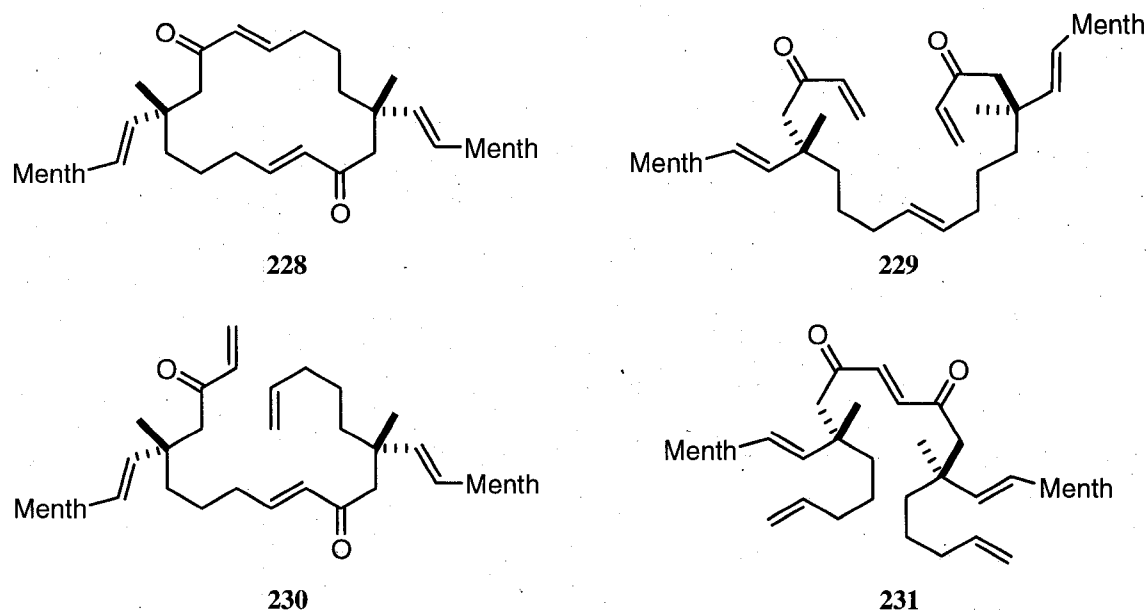


Figure 8. Structures possibles pour le dimère formé lors de la métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle.

Les dilutions, l'ordre d'addition du substrat de départ et du catalyseur ainsi que la vitesse d'addition ont été variés dans le but de diminuer la quantité de dimère formé. Une vitesse d'addition plus lente n'a pas eu d'impact sur la quantité de dimère **228** formé (entrée 3). Quelques autres essais seulement sont présentés au Tableau 10.

Tableau 10. Métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle.^a

Entrée	Mol%	Solvant	Température	Concentration	211 (%)	228 (%)	227 (%)
1	3	CH ₂ Cl ₂	t.a.	10 mM	48	12	
2	5	CH ₂ Cl ₂	reflux	5 mM	45		
3	3	CH ₂ Cl ₂	reflux ^b	5 mM	64	3	
4	3	CH ₂ Cl ₂	reflux	5 mM	65	3	
5	3	CH ₂ Cl ₂	reflux	2.5 mM	74	3	
6	3	DCE	reflux	5 mM	74	2	5

a) Conditions : Catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération, solvant, température, concentration. b) L'addition de la solution d'alcène **210** s'est faite au catalyseur en solution à reflux sur une période de 10 minutes.

Seulement 3 mol% de catalyseur est nécessaire à la formation du cycle **211** (entrée 3). Il y a peu de différence entre une dilution de 5 mM et de 2.5 mM concernant la quantité de dimère **228** obtenue (comparer entrées 4 et 5). En utilisant le 1,2-dichloroéthane comme solvant, jusqu'à 5% de cycle à cinq membres **227** a été isolé (entrée 6). Un bon rendement de 74% a enfin été obtenu en utilisant 3 mol% de catalyseur avec une concentration de 2.5 mM (entrée 5). Dans ces conditions, seulement 3% de dimère a été recueilli.

3.3.4. Clivage oxydatif de l'auxiliaire chiral

L'auxiliaire chiral peut maintenant être clivé par une oxydation avec l'ozone. Le substrat **211** comporte deux doubles liaisons susceptibles de se faire oxyder par l'ozone, la double liaison de l'énone et la double liaison interne. L'ozone est considéré comme une espèce électrophile qui réagit normalement plus rapidement avec les alcènes les plus riches en électrons. Dans notre cas, la double liaison la plus riche en électrons est celle que l'on veut cliver. Par contre, l'ozone est aussi influencé par l'encombrement stérique des alcènes. La double liaison interne est cependant la plus encombrée étant entourée par un centre quaternaire carboné d'un côté et de l'autre, par le fragment menthyle. Donc, quel facteur gagnera? La richesse électronique ou l'encombrement stérique?

Il est possible de sélectivement cliver un alcène isolé en présence d'une énone en ajustant les conditions de réactions et/ou en suivant minutieusement le déroulement de la réaction. En effet, l'utilisation de la pyridine comme co-solvant lors de l'ozonolyse d'un dérivé de stéroïde **232** a permis de cliver sélectivement la double liaison isolée (Schéma 54).⁷⁸ Une autre alternative est d'utiliser un indicateur pour permettre un suivi facile de la réaction afin de pouvoir l'arrêter avant que la deuxième double liaison soit touchée par l'ozone.⁷⁹ La solution initialement fortement colorée due à l'indicateur perdra sa couleur initiale lorsque celui-ci sera oxydé par l'ozone. Plusieurs indicateurs ont été développés avec des vitesses de réaction relatives différentes pour pouvoir s'adapter aux différents systèmes. La quantité nécessaire de ces indicateurs est minime et ne cause pas de difficultés pour l'isolation des produits. Les deux indicateurs les plus communs sont représentés à la Figure 9.

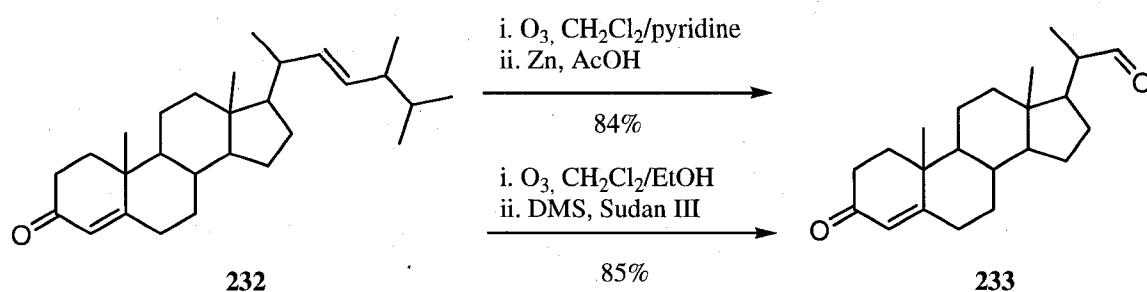


Schéma 54

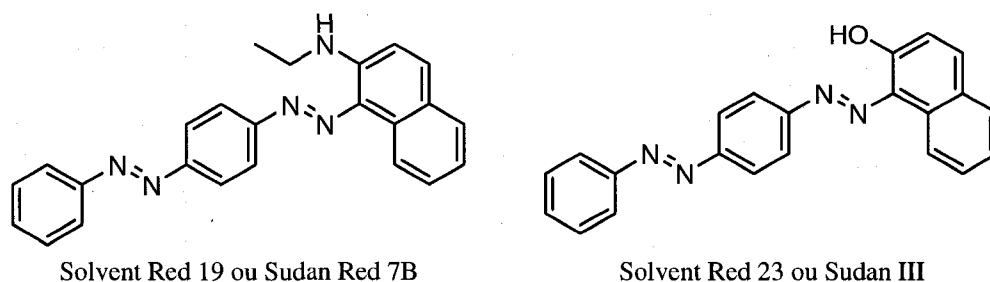
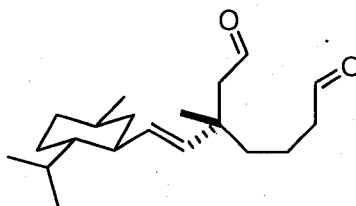


Figure 9. Indicateurs utilisés pour l'ozonolyse.

En premier lieu, l'utilisation de la pyridine comme co-solvant a été essayée. Avec un suivi par CCM ainsi que par la couleur bleue de la solution (lorsque celle-ci est saturée en ozone), du menthylaldéhyde a été récupéré ainsi qu'un mélange de plusieurs autres aldéhydes non identifiés. Ensuite, deux indicateurs, Sudan III et le Sudan Red 7B, ont été testés individuellement afin de suivre l'avancement de la réaction. Dans les deux cas, du menthylaldéhyde a été observé avec la présence d'autres aldéhydes et l'absence de la double liaison de l'énone. Pour savoir quelle double liaison était vraiment oxydée en premier, la réaction a été arrêtée avant la complétion de celle-ci et aucun menthylaldéhyde n'a été isolé. Un mélange de produits ne contenant pas de double liaison conjuguée a été récupéré. C'était un mélange d'aldéhydes avec le fragment menthyl encore présent qui a été isolé. Un des composés présents dans ce mélange possède une masse correspondant à la perte d'un carbone et pourrait avoir une structure semblable à celle présentée à la Figure 10 (produit non-caractérisé). Donc, l'alcène de l'énone est l'alcène le plus réactif face à l'ozone. Nous croyions que le comportement d'autres oxydants serait similaire à celui de l'ozone, nous ne les avons donc pas essayés. Il devenait inévitable de masquer la double liaison de l'énone.



234

Figure 10. Structure proposée d'un produit de l'ozonolyse du composé **211**.

La façon envisagée pour masquer la double liaison de l'énone a été l'addition en position 4 d'un nucléophile que l'on pourrait ensuite éliminer pour régénérer la double liaison. Les nucléophiles mous, comme les thiols et les sélénols, comptaient parmi les plus adaptés à cette tâche. Ces deux éléments, suite à leur addition sur l'énone, pourraient être oxydés (peut-être même pendant l'ozonolyse) pour ensuite être éliminés. Les sulfures sont connus pour leur facilité à être suroxydés, du sulfoxyde à la sulfone. De plus, l'élimination d'un sulfoxyde nécessite habituellement une plus haute température que son analogue, le sélénosyde. Ces derniers ne souffrent habituellement pas d'une suroxydation, mais ils sont en général beaucoup plus toxiques que les sulfoxydes. Les deux présentent une forte odeur désagréable. En considérant toutes ces caractéristiques, un sélénure a été choisi pour masquer l'énone.

Le phénylsélénol, préparé *in situ* par réduction du diphenyldisélénure avec le borohydrure de sodium, a été additionné sur l'énone, générant un mélange diastéréomérique de phénylsélénure **235** (Schéma 55). Ensuite, ce mélange a été placé dans les conditions d'ozonolyse, à -78 °C suivi d'un traitement avec le diméthylsulfure. Le premier essai a été prometteur et a permis de récupérer 44% de l'aldéhyde **237** ayant l'énone régénérée. Les essais suivants ont permis d'augmenter le rendement à 91% d'aldéhyde **237** récupéré. Cette augmentation peut être expliquée par une meilleure compréhension de la réaction, c'est-à-dire que le suivi par CCM est primordial. La première oxydation à avoir eu lieu est celle du sélénium en sélénosyde, car au début de l'ozonolyse, il est possible d'observer par CCM la transformation du produit de départ en produit d'élimination du sélénosyde, soit l'énone **211**. Ce qui veut dire que le sélénosyde élimine à une température entre -78 °C et la température ambiante, mais qu'il est stable à -78 °C. Ensuite, le composé **236** subit une deuxième oxydation et on observe sur la CCM un produit beaucoup plus polaire, semblable à l'aldéhyde désiré. Il est important de maintenir la température du mélange réactionnel à -78 °C tout au long de l'ozonolyse afin d'éviter que l'élimination du sélénosyde ait lieu, car s'il est éliminé en présence d'ozone, l'énone régénérée pourrait être oxydée.

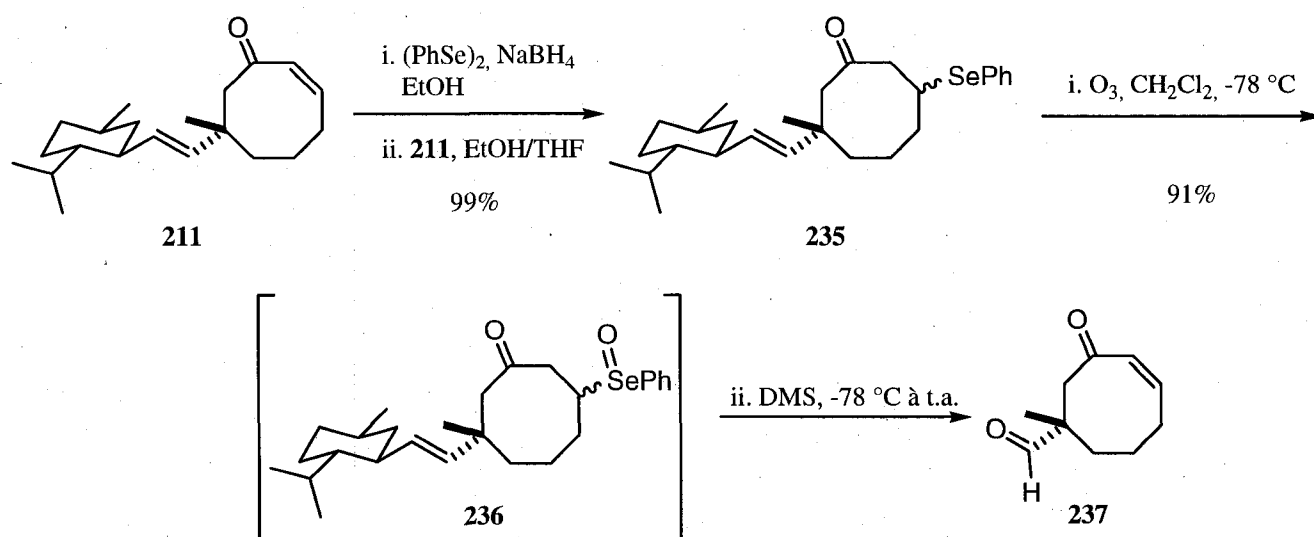


Schéma 55

Comme nous avons besoin de l'acide carboxylique **212** plutôt que l'aldéhyde **237**, le réactif de Jones a été testé comme traitement oxydant à la suite de l'ozonolyse. Cependant, seulement 42% de l'acide a été récupéré. Ce faible rendement est probablement dû à l'intolérance de l'énone à ces conditions acides. Un traitement en deux étapes a été essayé, soit une oxydation à l'aldéhyde suivie d'une concentration sous pression réduite et d'une oxydation de Pinnick, ce qui nous a fourni directement l'acide carboxylique **212** avec 90% de rendement (Schéma 56).

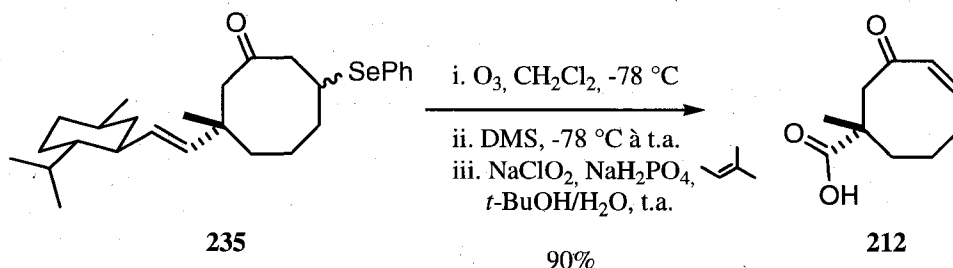


Schéma 56

3.3.5. Réarrangement de Curtius

Ce réarrangement s'effectue avec rétention de la configuration au centre quaternaire chiral qui migre (Schéma 57). Le mécanisme proposé est un mécanisme concerté où la migration du carbone sur l'azote a lieu en même temps que la libération de l'azote dans le cas du réarrangement sous conditions

thermiques.⁸⁰ Cette réaction a souvent été utilisée précédemment dans le laboratoire du Pr Spino pour l'introduction d'azote sur des centres chiraux carbonés.^{44a,46}

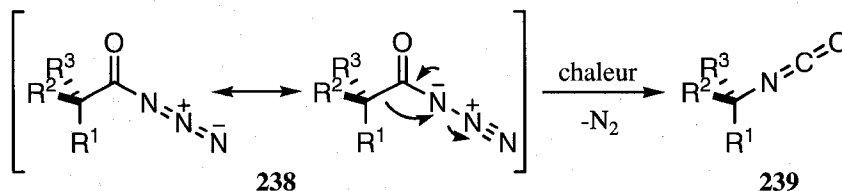


Schéma 57

Il existe plusieurs façons de former ces azotures d'acyles **238** à partir de l'acide carboxylique. La transformation de cet acide en chlorure d'acyle ou en anhydride mixte permet l'addition de l'ion azoture, NaN_3 ou TMSN_3 . Cette méthode est probablement peu indiquée pour notre substrat étant donné la présence de l'énone, fonctionnalité sujette aux additions de nucléophiles mous, comme l'azoture. Nous l'avons toutefois quand même essayée et un mélange complexe de produits non-identifiés a été obtenu. La méthode privilégiée a été la phosphorylation de l'acide avec l'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA) qui sert aussi de source d'azoture (Schéma 58).⁸¹ Cette réaction n'a cependant pas été très reproductible. Un long temps de réaction ou une température plus élevée que le reflux du toluène (le reflux de *m*-xylène, par exemple) ont conduit à la formation d'un produit d'élimination **240**. Les meilleurs rendements obtenus ont été de 50-65%. Aucune tendance concernant la pureté de l'acide carboxylique initial n'a été observée. Le nombre d'équivalent de chaque réactif a aussi été varié sans toutefois observer d'amélioration.

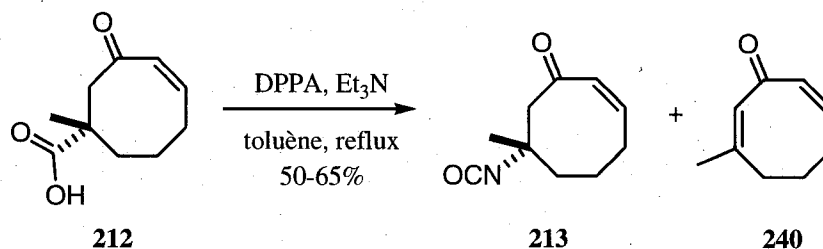


Schéma 58

3.3.6. Protection de l'isocyanate sous forme de carbamate et déprotection subséquente

Il est courant de lire que les isocyanates sont des espèces instables. En pratique, les isocyanates précédemment formés dans le laboratoire du Pr Spino sont habituellement assez stables pour être purifiés par chromatographie éclair. Les conditions d'hydrolyse d'isocyanates nécessitent toutefois des conditions acides et souvent de hautes températures. Nous croyions que la présence de l'énone ne serait pas compatible avec ces conditions et aucun exemple d'hydrolyse d'isocyanates avec des groupements fonctionnels semblables n'a été trouvé dans la littérature. L'approche choisie a été de transformer l'isocyanate en carbamate pour ensuite le déprotéger en amine libre dans des conditions plus douces que celles nécessaires pour l'hydrolyse directe de l'isocyanate. Différents groupements protecteurs ont été installés, Troc, Fmoc et Boc (Schéma 59). Pour leur formation nous avons eu recours à la catalyse par $\text{Ti}(\text{O}t\text{-Bu})_4$, développé précédemment dans le laboratoire du Pr Spino pour l'addition d'alcool sur des isocyanates sensibles et encombrés.⁸² Malgré la présence du catalyseur, les rendements en carbamate ont été très faibles, signe que l'isocyanate est particulièrement encombré.

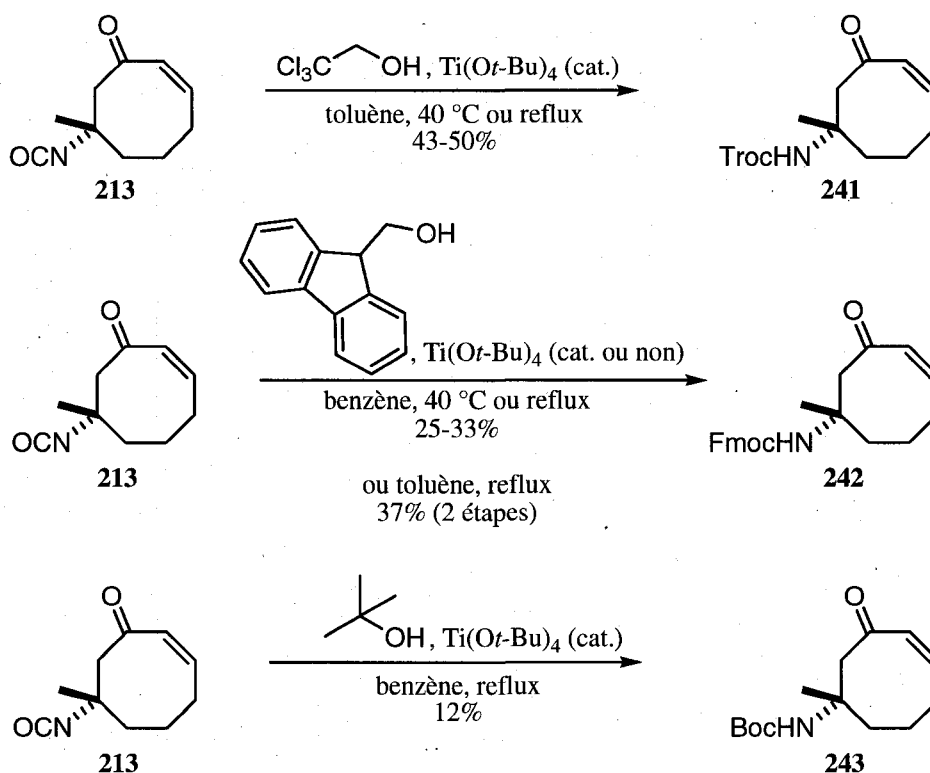


Schéma 59

Les conditions classiques pour cliver le groupement protecteur Troc sont des conditions réductrices avec de la poudre de zinc. Est-ce que l'énone pourrait survivre à ces conditions réductrices? L'exemple le plus similaire que nous ayons pu trouver a été un exemple comprenant un amide α,β -insaturé

intouché par les conditions réductrices.⁸³ Un mélange de produits inséparables a été obtenu avec ces conditions (Schéma 60). Le groupement Troc a été clivé, l'énone semblait partiellement réduite, mais aucun produit n'a pu être caractérisé ou identifié adéquatement.

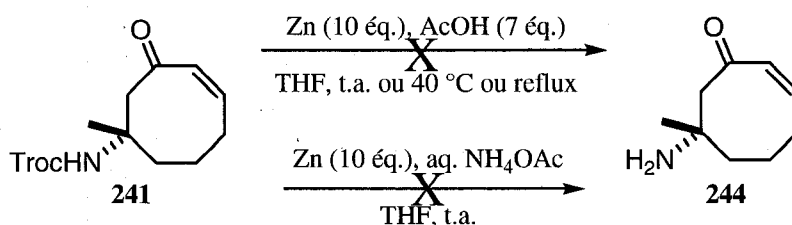


Schéma 60

Les conditions réductrices ne semblaient donc pas compatibles avec l'énone. Le groupement Fmoc peut être clivé en conditions basiques, ce qui ne devrait pas affecter l'énone. Typiquement, une base aminée est utilisée ou encore, l'ion fluorure⁸⁴ en présence d'un excès d'alcool. Quelques conditions ont été testées et ont conduit au clivage du carbamate mais l'énone a aussi été partiellement touchée (Schéma 61). L'hypothèse émise est que l'amine aurait additionnée sur l'énone en position 4.

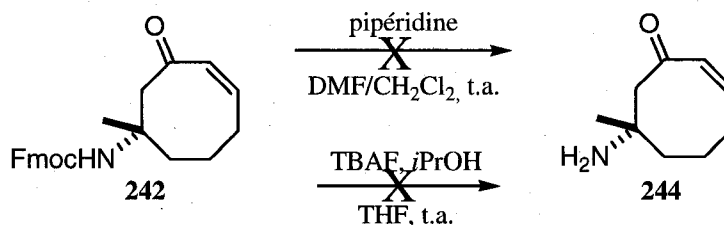


Schéma 61

Considérant cette hypothèse et le doute que nous avons quant à la volatilité de l'amine **244** étant donné que le rendement brut était toujours faible, une expérience en solution deutérée a été menée. Une base aminée encombrée et tertiaire, la diméthylaminopyridine, a été utilisée pour éviter son addition irréversible sur l'énone dans un mélange de solvant deutéré, l'acétonitrile et le méthanol. Nous voulions aussi promouvoir la cyclisation de Michael intramoléculaire de l'amine. Une double addition de Michael a déjà été effectuée dans le méthanol lors de la première synthèse énantiosélective de l'euphococcinine et de l'adoline.⁸⁵ C'est pourquoi le méthanol a été utilisé comme co-solvant dans notre suivi par RMN ¹H (Schéma 62). En suivant la réaction par RMN ¹H, le lent clivage du carbamate a été observé à la température ambiante et la réaction a été chauffée à 40 °C. La présence de l'euphococcinine a été soupçonnée, car le spectre de l'euphococcinine n'a jamais été rapporté dans un solvant autre que le

chloroforme deutéré. Suite à une chromatographie éclair, l'euphococcinine a été isolée avec un rendement de 20%. Ces résultats ont été très encourageants, nous pouvions obtenir l'euphococcinine! Cependant, le faible rendement pour la formation du carbamate et le fait que cette approche soit un détour par rapport à l'hydrolyse directe de l'isocyanate nous ont poussés à investiguer des conditions d'hydrolyse directe d'isocyanate suivie de la cyclisation de Michael intramoléculaire dans la même étape, malgré notre réticence initiale face à cette approche.

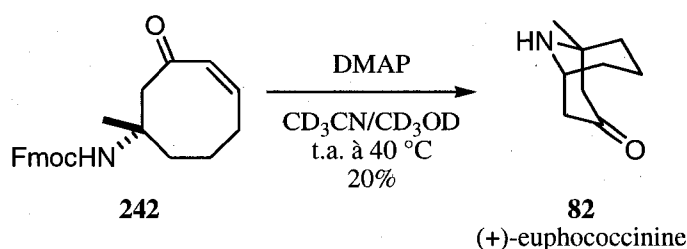


Schéma 62

3.3.7. Hydrolyse directe et cyclisation intramoléculaire

L'addition d'alcools sur des isocyanates peut être catalysée par $\text{Ti}(\text{O}t\text{-Bu})_4$ ⁸², HCl ⁸⁶ ou CuCl .⁸⁷ Pourquoi ne pourrions-nous pas utiliser ces catalyseurs pour promouvoir l'addition de l'eau sur les isocyanates ? À cause de sa rapide réaction avec l'eau pour former de l'oxyde de titane, $\text{Ti}(\text{O}t\text{-Bu})_4$ ne peut pas être utilisé. HCl est compatible avec l'eau et a été largement utilisé pour l'hydrolyse d'isocyanates. L'isocyanate a été placé en conditions aqueuses avec du HCl dans le THF suivi d'un traitement basique pour permettre la cyclisation intramoléculaire (Schéma 63). L'euphococcinine **82** a été isolé avec des rendements variant entre 35-40%.

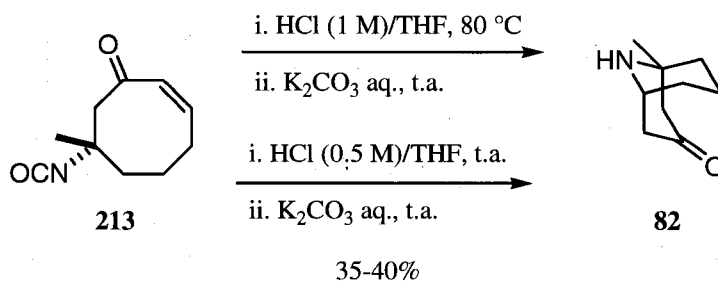


Schéma 63

Il y avait encore place à l'amélioration. Pourquoi ne pas essayer le CuCl ? Au meilleur de ma connaissance, il n'a jamais été utilisé pour l'hydrolyse d'isocyanates. En dépit du fait qu'il n'est pas vraiment soluble dans l'eau et le THF, il a donné les meilleurs résultats nous permettant d'obtenir entre 58-63% de **82** (Schéma 64). Bien qu'il soit difficile de savoir comment le CuCl agit exactement, il est probable qu'il agisse principalement comme acide de Lewis doux.

Nous voulions savoir si la cyclisation intramoléculaire se faisait rapidement ou si elle nécessitait vraiment un traitement basique de plusieurs heures. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium pour ensuite être extraite immédiatement. L'analyse par RMN ^1H a montré la présence de ce qui semble être l'amine libre **244** avant cyclisation puisque que l'énone était intacte. Ce mélange a ensuite été placé dans du méthanol pendant une nuit et cet intermédiaire n'était plus présent après évaporation du méthanol et seule l'euphococcinine a été observée.

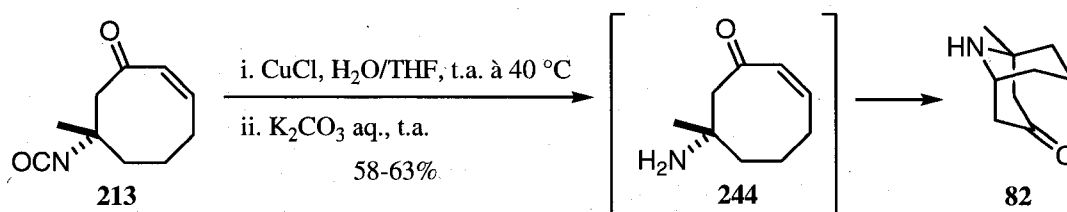


Schéma 64

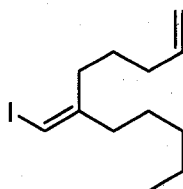
Les analyses spectroscopiques (RMN ^1H , ^{13}C , IR, MS et activité optique) sont identiques à celles rapportées dans la littérature.^{36,37b,c,85,88} Aucune méthode d'analyse chromatographique permettant de déterminer le pourcentage de pureté énantiomérique de l'euphococcinine n'a été développée jusqu'à maintenant. Le groupe de Meyers a déterminé qu'un seul énantiomère de l'euphococcinine réagissait avec un seul énantiomère du chlorure d'acyle de Mosher.^{37b,89} Cette dérivation ne peut cependant pas permettre de connaître l'énantiopureté de l'euphococcinine puisque si l'autre énantiomère est présent, il ne réagirait pas avec ce chlorure d'acyle de Mosher. À partir de l'activité optique obtenue comparée avec celle de la littérature et le fait que ce centre a été parfaitement contrôlé lors du réarrangement sigmatropique [3,3], il est raisonnable de croire que l'euphococcinine obtenue est énantiopure.

3.4. Synthèse de la (-)-adaline

La synthèse de l'euphococcinine étant maintenant complétée, il était intéressant de voir si cette voie pouvait être appliquée à la synthèse de son analogue, un peu plus encombré, l'adaline. De plus, l'énantiomère naturel de l'adaline, la (-)-adaline, est l'antipode de la (+)-euphococcinine. Nous pourrions démontrer, en faisant la synthèse de la (-)-adaline, qu'il est possible de faire deux composés de stéréochimie absolue opposée à partir d'un seul et même auxiliaire chiral.

3.4.1. Formation de l'iodure vinylique **245** par carbocupration

La sélection de l'énantiomère voulu peut se faire en contrôlant la géométrie de l'iodure vinylique requis. Dans le cas de l'euphococcinine, une carboalumination catalysée par le zirconium a été utilisée pour introduire le groupement méthyle. Malheureusement, cette méthode est limitée à l'addition de groupement méthyle et éthyle. La carbocupration permet normalement d'additionner, de façon *syn*, un atome de cuivre et une variété de groupements alkyles. Cédricx Godbout avait déjà essayé d'obtenir l'iodure vinylique **245** nécessaire pour la synthèse de la (-)-adaline (Figure 11).⁵²



245

Figure 11. Iodure vinylique **245**.

Cette réaction est très sensible à la pureté des sels de cuivre utilisés et aux traces d'oxygène. Malgré plusieurs précautions, il n'avait obtenu que le produit d'homocouplage **249**. La dismutation du cuivre peut être amorcée par une décomposition thermique ou par des traces résiduelles d'oxygène et conduire au produit d'homocouplage **249** (Schéma 65). L'espèce de Cu^{+1} peut réagir avec lui-même pour former du Cu^0 et du Cu^{+2} et ensuite, un couplage réductif conduit à du Cu^0 et le produit d'homocouplage **249**.

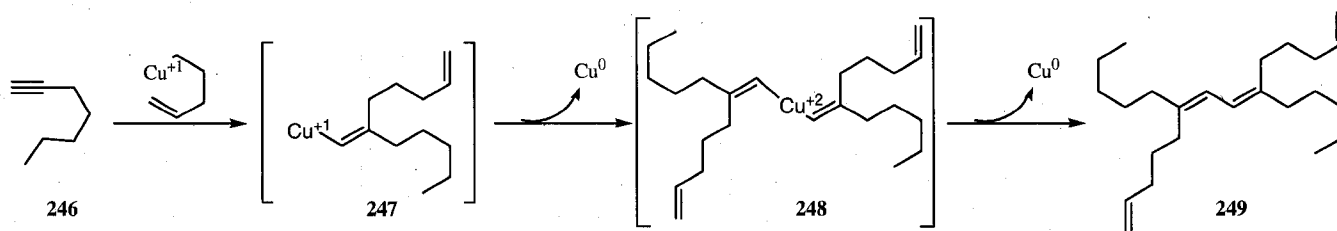


Schéma 65

Nous avons exploré différentes conditions de carbocupration en complément à celles expérimentées par Cédricx Godbout étant donné que les conditions doivent être minutieusement adaptées à chacun des substrats. Lorsque le cuprate a été fait à partir de CuBr dans l'éther diéthylique, les rendements ont été très faibles et il était difficile de bien identifier le mélange obtenu. Par analyse CPV-SM, le produit d'homocouplage **249** était formé avec un autre produit majoritaire qui avait une masse correspondant à l'iodure vinylique moins l'iode. Était-ce vraiment l'iodure vinylique **245** dont on ne voyait pas le pic moléculaire? Dans le but de vérifier si l'iodure était présent, le mélange a été soumis à un échange halogène-lithium avec le *n*-BuLi suivi d'un traitement à l'eau. Par RMN ¹H, il a été ainsi possible d'identifier les pics correspondant au produit d'homocouplage **249** en plus de voir disparaître ceux de l'iodure vinylique **245** et finalement, de voir apparaître ceux de l'alcène 1,1-disubstitué nouvellement formé **251**. Dû à leur très faible polarité, il a été impossible de séparer par chromatographie éclair l'iodure **245** et le produit d'homocouplage **249**. Il était donc important de pouvoir réduire au maximum la quantité de **249** formé. Un sel de CuBr·DMS, préalablement purifié par Amélie Dion, a été utilisé dans un mélange d'éther diéthylique et de diméthylsulfure. Le diméthylsulfure est connu pour augmenter la stabilité du réactif de cuprate. De grandes précautions pour enlever les traces d'oxygène ont aussi été prises en purgeant à basse température le milieu réactionnel. Malheureusement, 56% seulement d'un mélange d'iodure **245** et d'homocouplage **249** a été obtenu, dans un ratio très similaire à celui obtenu dans des conditions semblables, mais effectuées avec un sel de cuivre non purifié. Cette réaction est aussi très sensible à la température. Il semble qu'elle ne doit vraiment pas dépasser -40 °C pour la formation du réactif de cuprate et être à -15 °C pour permettre la carbocupration. Si la température n'était pas maintenue à ces températures précises, le rendement chutait et la quantité de dimère augmentait en plus de voir la formation d'un miroir de cuivre sur les parois du ballon. Les meilleures conditions trouvées ont permis d'obtenir l'iodure vinylique à 82% avec une légère contamination par le dimère (Schéma 66).

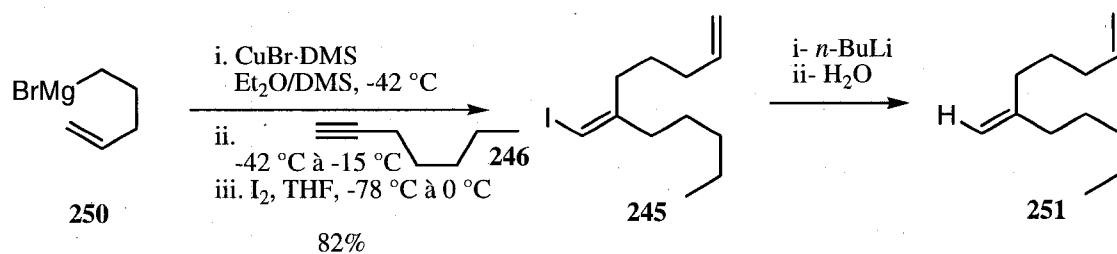


Schéma 66

3.4.2. Fin de la synthèse de la (-)-adaline

Après un échange halogène-lithium de l'iodure vinylique **245**, le vinyllithium correspondant a été additionné au menthylaldéhyde **92** afin d'obtenir l'alcool allylique **252** à 50% (Schéma 67). L'excès diastéréomérique a été déterminé par RMN ^1H . La suite synthétique vers l'adaline est exactement la même que celle utilisée pour l'euphococcinine.

Par contre, si l'on se fie aux résultats obtenus lors de la synthèse de l'euphoccocinine, il est raisonnable de croire que le réarrangement s'est fait de façon stéréosélective. Ensuite, l'addition d'un vinyl suivie d'une oxydation a conduit à l'énone **256**. Cette énone a été soumise à la métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle pour obtenir le cycle à 8 membres **257**. L'addition de Michael du phénylsélenol suivie de l'ozonolyse a conduit à l'acide carboxylique **259**. Cet acide a été difficilement séparable du sous-produit, l'acide *p*-menthane-3-carboxylique, mais il a été possible d'obtenir l'isocyanate **260** par suite au réarrangement de Curtius. Finalement, l'hydrolyse de l'isocyanate suivie de la cyclisation a permis d'obtenir 69% de l'adaliné. Les analyses spectroscopiques (RMN ^1H , ^{13}C , IR, MS et activité optique) sont identiques à celles rapportées dans la littérature.^{35,85,88,38} En conclusion, les synthèses énantiosélectives des énantiomères naturels de l'euphoccocinine et de l'adaliné ont été réalisées en seulement 10 étapes chacune, avec des rendements globaux respectifs de 7.6% et de 6.3%, ce qui correspond à des rendements moyens de 77% et de 76% par étape. Ce qui est comparable aux synthèses précédentes, réalisées entre 6 et 15 étapes, avec des rendements variant entre 5.3% et 39%. Ce dernier rendement est impressionnant, mais la diastéréosélectivité de cette synthèse est de seulement 1.1 :1.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le présent mémoire relate l'exploration de deux méthodes afin de former stéréosélectivement des centres quaternaires carbonés à partir d'alcools allyliques énantio purs. Ceux-ci ont été synthétisés suite à une addition de vinylmétaux sur le menthylaldéhyde, un auxiliaire chiral développé précédemment dans le laboratoire du Pr Spino. La formation stéréosélective de centres tertiaires carbonés a été réalisée en utilisant une alkylation allylique catalysée par le palladium. Des centres quaternaires n'ont pas pu être obtenus en utilisant cette approche puisque notre système est probablement trop encombré.

La deuxième méthode explorée comprend les réarrangements sigmatropiques [3,3]. En effet, un réarrangement de Claisen à partir d'un éther vinylique obtenu par transéthérification catalysée par un sel de mercure d'un alcool allylique énantio pur a été développé et a mené à la formation stéréosélective de centres quaternaires carbonés.

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse totale de la (+)-euphococcinine et de la (-)-adaline, en seulement 10 étapes chacune. La séquence de réactions vers ces alcaloïdes comprend la formation d'un cycle à 8 membres par métathèse d'alcènes avec fermeture de cycle. De plus, le clivage oxydatif de l'auxiliaire chiral ainsi que la régénération de l'énone par élimination d'un sélénioxyde dans une seule étape est à noter. Un réarrangement de Curtius a permis l'introduction de l'azote, le tout suivi d'une hydrolyse de l'isocyanate suivie d'une addition de Michael intramoléculaire qui a conduit à la (+)-euphococcinine. Finalement, une séquence similaire a permis d'accéder à la (-)-adaline, en partant du même auxiliaire chiral. Les rendements globaux pour la synthèse de la (+)-euphococcinine et de la (-)-adaline sont de 7.6% et de 6.3% et les rendements moyens sont de 77% et de 76% par étape, respectivement.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions (à moins de mention contraire) ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant. À moins de mention contraire, tous les réactifs ont été utilisés tels quels.

Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Benzène	Hydrure de calcium
Dichloroéthane	Hydrure de calcium
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydrure de calcium
Éther diéthylique	Sodium, Benzophénone
Tétrahydrofurane	Sodium, Potassium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydrure de calcium
Toluène	Hydrure de calcium

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (250 μm) F-254 (Silicycle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 , une solution de molybdate cérique, d'acide phosphomolybdique, de vaniline, de ninhydrine ou dans de l'iode adsorbé sur silice, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice Silicycle (40-63 μm).

Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium ou en solution dans du CHCl_3 entre 2 pastilles de chlorure de sodium avec un spectromètre

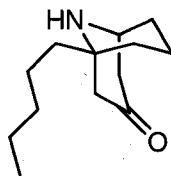
Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C , DEPT) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) pour la résonance des carbones. Les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique (en ppm), multiplicité, intégration et constante de couplage (en Hz). Les abréviations suivantes ont été utilisées : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sext (sextuplet), sept (septuplet), AB q (quadruplet de système AB) et m (multiplet).

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F. Les analyses GC-MS ont été effectuées avec un appareil HP 5890 Serie II muni d'une colonne capillaire Stabiliwax-DBS (25 m x 25 μm) couplé à un spectromètre de masse (HP 5971). Les analyses CPV ont été effectuées sur un appareil Agilent 6850 série II en utilisant une colonne capillaire HP-1, 30 m x 0.32 mm x 0.25 μm . Les pouvoirs rotatoires spécifiques ($[\alpha]^{20}_{\text{D}}$) ont été obtenus avec un polarimètre Perkin Elmer 343 et sont rapportés avec la concentration (c = concentration de l'échantillon en g / 100 mL) et le solvant utilisé. L'ozone a été synthétisé à l'aide d'un ozoniseur de marque O₃ZOMAX inc.

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les ratios diastéréomériques ont été déterminées par analyse RMN ^1H ou CPV tel que spécifié pour les composés individuels.

Modes opératoires

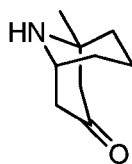
(-)-Adaline (81)



Du CuCl (20 mg, 0.210 mmol) a été ajouté à une solution de l'isocyanate **260** (9.8 mg, 0.042 mmol) dans un mélange d'eau (0.3 mL) et de THF (0.6 mL). La suspension verte a ensuite été agitée vigoureusement à 40 °C pendant 47 h. Une solution aqueuse saturée en K₂CO₃ a été ajoutée et le mélange a été fortement agité pendant 22 h et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne

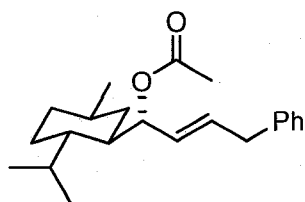
de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (saturé en NH_3) (5 : 95). Une huile incolore (6.0 mg, 69%) a été obtenue. Les données spectrales correspondent à celles de la littérature.^{38,88b} $[\alpha]_D^{20} = -11.2$ ($c = 0.60$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.72-3.64 (m, 1H), 2.54 (dd, 1H, $J = 16.3, 6.6$ Hz), 2.38 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz), 2.19 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 1.75-1.25 (m, 15H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211.5 (s), 54.5 (s), 51.6 (t), 49.6 (d), 46.7 (t), 44.7 (t), 36.6 (t), 32.3 (t), 31.6 (t), 22.5 (t), 22.3 (t), 17.9 (t), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3341-3227, 2932, 2872, 2861, 1704. **SMBR** (m/z , intensité relative) 209 (M^+ , 30), 180 (15), 166 (100), 153 (90). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$: 209.1780, trouvée: 209.1782.

(+)-Euphococcinine (82)



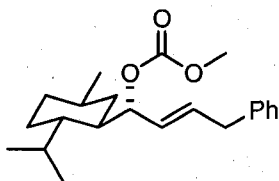
Du CuCl (18 mg, 0.180 mmol) a été ajouté à une solution de l'isocyanate **213** (14.6 mg, 0.081 mmol) dans un mélange d'eau (0.6 mL) et de THF (1.0 mL). La suspension verte a ensuite été agitée vigoureusement à la température ambiante pendant 29 h. Du CuCl (26 mg, 0.260 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été chauffé à 40 °C pendant 2h30. Une solution aqueuse saturée en K_2CO_3 a été ajoutée, le mélange a été fortement agité pendant 15 h et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (saturé en NH_3) (2 : 98 à 5 : 95). Un solide blanc (7.9 mg, 63%) a été obtenu. Les données spectrales correspondent à celles de la littérature.^{36,37c,85} $T_{\text{fus}} 34-36$ °C. $[\alpha]_D^{20} = +5.4$ ($c = 0.65$, MeOH). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.72-3.66 (m, 1H), 2.57 (dd, 1H, $J = 16.3, 6.9$ Hz), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.21 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 1.93 (s large, 1H), 1.73-1.44 (m, 6H), 1.19 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211.2 (s), 53.5 (t), 52.3 (s), 49.8 (d), 46.3 (t), 38.6 (t), 31.6 (q), 31.2 (t), 18.1 (t). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3337-3156, 2931, 2874, 1704. **SMBR** (m/z , intensité relative) 153 (M^+ , 40), 124 (10), 110 (100), 96 (70). **SMHR** calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$: 153.1154, trouvée: 153.1161.

Acétate de (2E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-4-phénylbut-2-ényl (130)



De l'anhydride acétique (60 μ L, 0.630 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **129** (91 mg, 0.320 mmol), de triéthylamine (135 μ L, 0.970 mmol) et de DMAP (10 mg, 0.080 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 8 h. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5 : 95). Une huile incolore (106 mg, 100%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -25.8$ ($c = 4.27$, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.32-7.26 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 5.73 (dt, 1H, $J = 13.9, 6.6$ Hz), 5.50 (dd, 1H, $J = 21.4, 6.6$ Hz), 5.47 (s, 1H), 3.40 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.03 (septd, 1H, $J = 7.0, 3.0$ Hz), 2.02 (s, 3H), 1.77-1.63 (m, 3H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.16-0.76 (m, 4H), 0.89 (d, 3H, $J = 7.7$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.74 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3032, 2957, 2928, 2867, 1733, 1604, 1239. **SMBR** (m/z , intensité relative) 346 (MNH₄⁺, 4), 328 (M⁺, 1), 286 ([M-C₂H₂O]⁺, 45), 268 ([M-C₂H₃O]⁺, 100), 177 (85), 130 (65). **SMHR** calculée pour C₂₂H₃₆NO₂ (MNH₄⁺): 346.2746, trouvée: 346.2736.

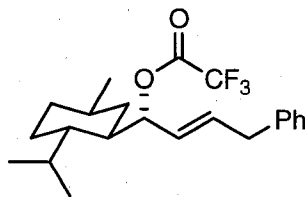
Carbonate de (2E)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-4-phénylbut-2-ényle méthyle (131)



Une solution de *n*-BuLi (2.18 M, 80 μ L, 0.180 mmol) a été ajoutée à une solution de l'alcool allylique **129** (26 mg, 0.089 mmol) dans le THF (0.9 mL) à -78 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h de -78 °C à 0 °C. À 0 °C, le carbonate de diméthyle (15 μ L, 0.180 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel et celui-ci a été agité pendant 30 min à 0 °C puis 2.5 h à la température ambiante. Le mélange a été refroidi à nouveau à 0 °C, puis une solution aqueuse saturée de NH₄Cl a été ajoutée et extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit

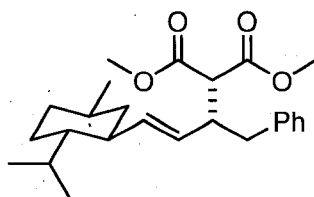
brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5 : 95). Une huile incolore (13.5 mg, 44%) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 5.82 (dt, 1H, *J* = 15.4, 6.6 Hz), 5.55 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.3 Hz), 5.32 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.41 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.04 (septd, 1H, *J* = 6.6, 3.0 Hz), 1.78-1.64 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 3H), 1.03-0.86 (m, 1H), 0.89 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz), 0.74 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3046, 2960, 2928, 2871, 1737, 1590, 1447, 1275. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 344 (*M*⁺, 3), 268 ([*M*-C₂H₄O₃]⁺, 92), 177 (92), 130 (94), 83 (100). **SMHR** calculée pour C₂₂H₃₂O₃: 344.2351, trouvée: 344.2345.

2,2,2-Trifluoroacétate de (2*E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-4-phénylbut-2-ényle (132)



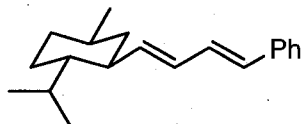
De l'anhydride trifluoroacétique (50 µL, 0.360 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **129** (48 mg, 0.170 mmol), de triéthylamine (70 µL, 0.500 mmol) et de DMAP (12 mg, 0.100 mmol) dans le dichlorométhane (1.7 mL) à -40 °C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h en laissant la solution lentement remonter à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été ensuite dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une huile jaune pâle (29 mg, 92%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -34.2$ (*c* = 2.94, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34-7.16 (m, 5H), 5.88 (dt, 1H, *J* = 13.9, 6.6 Hz), 5.62-5.53 (AB q, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.43 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.96 (dddd, 1H, *J* = 13.7, 6.9, 6.9, 2.7 Hz), 1.81-1.66 (m, 3H), 1.59 (t, 1H, *J* = 11.3 Hz), 1.40-1.27 (m, 1H), 1.14 (tt, 1H, *J* = 11.7, 2.9 Hz), 1.07-0.75 (m, 3H), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.74 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3024, 2962, 2922, 2872, 1774, 1224, 1169. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 382 (*M*⁺, 8), 268 (18), 177 (33), 83 (100). **SMHR** calculée pour C₂₂H₂₉F₃O₂: 382.2120, trouvée: 382.2123.

2-((2*E*)-4-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-1-phénylbut-3-én-2-yl)malonate de diméthyle (134)



Une solution de l'ester trifluoroacétique **132** (33 mg, 0.086 mmol) dans le THF (0.2 mL) a été ajoutée à une suspension jaune de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.009 mmol) et de triphénylphosphine (11 mg, 0.041 mmol) dans le THF (0.2 mL). Dans un autre ballon, le malonate de diméthyle (20 μL , 0.175 mmol) a été lentement ajouté à une suspension de NaH (60% dispersé dans l'huile minérale, 6 mg, 0.150 mmol) dans le THF (0.3 mL) et agité pendant 5 min (jusqu'à l'obtention d'une solution claire). Cette solution du sel de sodium du malonate a été transférée par canule au mélange réactionnel. Celui-ci a été agité à la température ambiante pendant 90 min. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau, extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, de l'eau, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (0 : 100 à 5 : 95). Un solide blanc (9 mg, 26%) a été obtenu. **p.f.** : 47-50 °C. $[\alpha]_D^{20} = -42.8$ ($c = 0.66$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.24-7.21 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.18 (dd, 1H, $J = 15.0, 9.3$ Hz), 5.01 (dd, 1H, $J = 15.0, 9.0$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.04 (qd, 1H, $J = 9.7, 4.1$ Hz), 2.87 (dd, 1H, $J = 13.2, 4.1$ Hz), 2.50 (dd, 1H, $J = 13.2$ et 9.7 Hz), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.14 (septd, 1H, $J = 6.6, 2.7$ Hz), 0.94-0.66 (m, 4H), 0.81 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.66 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.50 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.8 (s), 168.4 (s), 139.7 (d), 139.2 (s), 129.2 (d), 128.0 (d), 127.2 (d), 126.0 (d), 56.9 (d), 52.4 (q), 52.2 (q), 46.7 (d), 45.4 (d), 44.6 (d), 43.3 (t), 39.4 (t), 35.0 (t), 32.3 (d), 27.4 (d), 23.8 (t), 22.5 (q), 21.3 (q), 15.1 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3042, 3024, 2962, 1734, 1213. **SMBR** (m/z , intensité relative) 400 (M^+ , 6), 368 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$, 5), 268 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4]^+$, 100), 177 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$: 400.2613, trouvée: 400.2610.

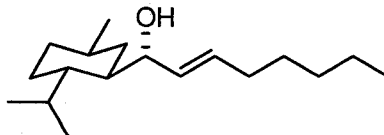
1-((1E,3E)-4-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)buta-1,3-diényl)benzène (140)



Une solution de l'ester trifluoroacétique **132** (32 mg, 0.084 mmol) dans le THF (0.2 mL) a été ajoutée à une suspension jaune de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mg, 0.013 mmol) et de triphénylphosphine (10 mg, 0.039 mmol)

dans du THF (0.2 mL). Ensuite, une solution claire de malonate de diméthyle (20 μ L, 0.180 mmol) et d'hydrure de sodium (60% dispersé dans l'huile minérale, 5 mg, 0.130 mmol) dans du THF (0.3 mL) a été ajoutée sur une période de 1 h à ce mélange réactionnel. Le tout a été agité à la température ambiante pendant 14 h. Le mélange réactionnel a été ensuite dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, de l'eau, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes pour obtenir une huile incolore (16 mg, 72%). $[\alpha]_D^{20} = -89.8$ ($c = 1.81$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39-7.16 (m, 5H), 6.75 (dd, 1H, $J = 15.7, 10.5$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 6.18 (dd, 1H, $J = 14.9, 10.5$ Hz), 5.62 (dd, 1H, $J = 14.9, 9.4$ Hz), 2.00 (dddd, 1H, $J = 11.6, 11.6, 11.6, 3.3$ Hz), 1.85 (septd, 1H, $J = 6.9, 1.7$ Hz), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.06-0.99 (m, 2H), 0.95-0.81 (m, 3H), 0.88 (d, 6H, $J = 7.1$ Hz), 0.73 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3024, 2958, 2922, 2874, 2847, 1447, 988, 692. **SMBR** (m/z , intensité relative) 268 (M^+ , 10), 130 (100), 91 (17). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}$: 268.2191, trouvée: 268.2196.

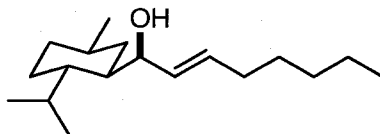
(1R,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)oct-2-én-1-ol (143)



Une solution de *t*-BuLi dans du pentane (14 mL, 1.21 M, 16.9 mmol) a été ajoutée goutte-à-goutte à -78 °C à une solution de l'iodure vinylique **142** (1.80 g, 8.00 mmol) dans l'éther éthylique (28 mL). Le mélange a été agité en laissant la température lentement remonter à la température ambiante pendant 2.5 h. Ensuite, le mélange réactionnel a été refroidi à -78 °C et une solution de (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde **92** (1.18 g, 7.00 mmol, fraîchement distillée sous pression réduite) dans l'éther éthylique (11 mL) a été lentement ajoutée. Le mélange réactionnel a ensuite été agité pendant 15 h en laissant remonter à la température ambiante. La solution a été refroidie à 0 °C et une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 a ensuite été lentement ajoutée (formation d'un précipité blanc) suivie de l'addition d'une solution aqueuse 1 M de HCl (dissolution du précipité) pour être ensuite extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (0 : 100 à 10 : 90). Une huile incolore (1.25 g, 67%) correspondant au diastéréoisomère

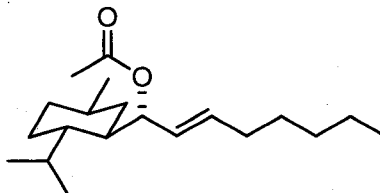
majoritaire **143** a été obtenue. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. > 96%. Une huile incolore (235 mg, 13%) correspondant au diastéréoisomère minoritaire **144** (voir ci-dessous) a aussi été obtenue. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -15.2$ ($c = 0.66$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.62-5.47 (m, 2H), 4.35 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.03 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.68-1.61 (m, 3H), 1.39-1.27 (m, 9H), 0.98-0.70 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.74 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 132.2 (d), 130.8 (d), 71.3 (d), 44.7 (d), 42.9 (d), 35.1 (t), 33.8 (t), 32.7 (d), 32.2 (t), 31.4 (t), 28.9 (t), 26.2 (d), 24.2 (t), 22.8 (q), 22.5 (t), 21.5 (q), 15.4 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3628-3161, 3059, 2784, 1704, 1465. **SMBR** (m/z , intensité relative) 266 (M^+ , 15), 138 (25), 127 (70), 83 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}$: 266.2610, trouvée: 266.2614.

(1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)oct-2-én-1-ol (144)



Préparé comme **143**. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. > 96%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -24.6$ ($c = 0.78$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.64 (dt, 1H, $J = 15.4$, 6.6 Hz), 5.48 (dd, 1H, $J = 15.4$, 7.2 Hz), 4.36 (dd, 1H, $J = 7.2$, 4.4 Hz), 2.03 (q, 1H, $J = 7.3$ Hz), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 3H), 1.41-1.27 (m, 9H), 1.10-0.65 (m, 4H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.77 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3633-3148, 2958, 2865, 1712, 1470. **SMBR** (m/z , intensité relative) 266 (M^+ , 15), 138 (40), 127 (85), 83 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}$: 266.2610, trouvée: 266.2603.

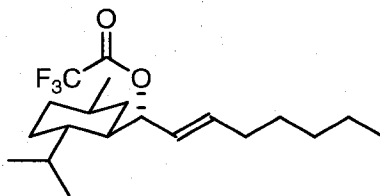
Acétate de (1R,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)oct-2-ényle (145)



De l'anhydride acétique (21 μL , 0.220 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **143** (30 mg, 0.110 mmol), de triéthylamine (50 μL , 0.360 mmol) et de DMAP (3.2 mg, 0.026 mmol) dans le dichlorométhane (1.1 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 16 h. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, une solution

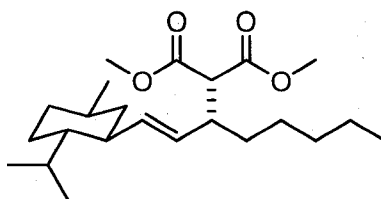
aqueuse saturée de NaHCO_3 , de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (0 : 100 à 5 : 95). Une huile incolore (31 mg, 92%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -20.2$ ($c = 1.73$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.60-5.53 (m, 1H), 5.45-5.39 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.76-1.62 (m, 3H), 1.48-1.24 (m, 8H), 1.13-0.78 (m, 7H), 0.89 (d, 3H, $J = 5.0$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.73 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2958, 2922, 2852, 1739, 1461, 1368, 1240. **SMBR** (m/z , intensité relative) 308 (M^+ , 3), 266 (25), 248 (30), 205 (50), 127 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$: 308.2715, trouvée: 308.2723.

2,2,2-Trifluoroacétate de (1R,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)oct-2-ényle (146)



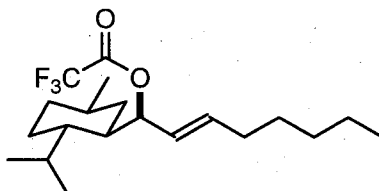
De l'anhydride trifluoroacétique (47 μL , 0.340 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **143** (45 mg, 0.170 mmol), de triéthylamine (70 μL , 0.500 mmol) et de DMAP (6 mg, 0.05 mmol) dans le dichlorométhane (1.7 mL) à -40°C . Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h en laissant lentement remonter à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une huile jaune pâle (62 mg, 100%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -27.3$ ($c = 1.94$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.73 (dt, 1H, $J = 14.3$, 7.0 Hz), 5.56-5.45 (m, 2H), 2.06 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.97 (dddd, 1H, $J = 13.2$, 6.8, 6.8, 2.7 Hz), 1.80-1.64 (m, 3H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 6H), 1.17-0.81 (m, 7H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.75 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2962, 2927, 2856, 1779, 1699, 1646, 1540. **SMBR** (m/z , intensité relative) 362 (M^+ , 9), 248 (15), 83 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_2$: 362.2432, trouvée: 362.2425.

Malonate de diméthyle 2-((3R,1E)-1-((1S,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)oct-1-én-3-yl) (147)



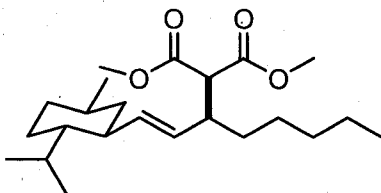
Une solution de l'ester trifluoroacétique **146** (76 mg, 0.210 mmol) dans du THF (0.3 mL) a été ajoutée à une suspension jaune de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 0.004 mmol) et de triphénylphosphine (6 mg, 0.020 mmol) dans le THF (0.3 mL). Dans un autre ballon, à 0 °C, le malonate de diméthyle (48 μL , 0.420 mmol) a été lentement ajouté à une suspension de NaH (60% dispersé dans l'huile minérale, 10 mg, 0.250 mmol) dans le THF (0.4 mL) et agité pendant 5 min (jusqu'à l'obtention d'une solution claire). Cette solution du sel de sodium du malonate a été transférée par canule au mélange réactionnel. Celui-ci a été agité à la température ambiante pendant 90 min. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (0 : 100 à 10 : 90). Une huile incolore (65 mg, 82%) a été obtenue. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. > 96%. $[\alpha]_D^{20} = -69.7$ ($c = 1.51$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.25 (dd, 1H, $J = 15.2, 8.8$ Hz), 5.13 (dd, 1H, $J = 15.2, 9.4$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.29 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 2.69 (dddd, 1H, $J = 9.4, 9.3, 9.3, 3.1$ Hz), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.49-1.13 (m, 10H), 0.94-0.71 (m, 7H), 0.85 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 0.83 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 0.67 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.9 (s), 168.6 (s), 139.0 (d), 128.4 (d), 57.7 (d), 52.3 (q), 52.1 (q), 47.0 (d), 44.8 (d), 43.4 (d), 43.4 (t), 35.1 (t), 32.7 (t), 32.4 (d), 31.3 (t), 28.2 (d), 26.8 (t), 23.8 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q), 13.9 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2958, 2927, 2869, 1739, 1452, 1231, 1147. **SMBR** (m/z , intensité relative) 380 (M^+ , 3), 349 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 2), 248 (55), 205 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4$: 380.2926, trouvée: 380.2929.

2,2,2-Trifluoroacétate de (1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)oct-2-ényle (149)



L'anhydride trifluoroacétique (53 μL , 0.380 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **144** (51 mg, 0.190 mmol), de triéthylamine (80 μL , 0.570 mmol) et de DMAP (10 mg, 0.080 mmol) dans le dichlorométhane (1.9 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h en laissant lentement remonter à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (5 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une huile jaune pâle (64 mg, 93%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ ($c = 2.23$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.83 (dt, 1H, $J = 15.4, 7.3$ Hz), 5.63 (dd, 1H, $J = 8.5, 4.2$ Hz), 5.47 (dd, 1H, $J = 15.4, 8.5$ Hz), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.87-1.56 (m, 5H), 1.48-1.18 (m, 8H), 1.15-0.75 (m, 2H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.83 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2954, 2927, 2865, 1774. **SMBR** (m/z , intensité relative) 362 (M^+ , 5), 248 (19), 139 (72), 83 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_2$: 362.2432, trouvée: 362.2435.

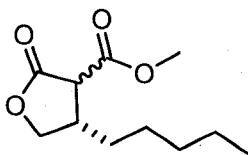
Malonate de diméthyle 2-((3S,1E)-1-((1S,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)oct-1-én-3-yl) (150)



Une solution de l'ester trifluoroacétique **149** (58 mg, 0.160 mmol) dans le THF (0.3 mL) a été ajoutée à une suspension jaune de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 0.004 mmol) et de triphénylphosphine (7 mg, 0.030 mmol) dans le THF (0.2 mL). Dans un autre ballon, à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, le malonate de diméthyle (27 μL , 0.240 mmol) a été lentement ajouté à une suspension de NaH (60% dispersé dans l'huile minérale, 7 mg, 0.190 mmol) dans le THF (0.3 mL) et agité pendant 5 min (jusqu'à l'obtention d'une solution claire). Cette solution du sel de sodium du malonate a été transférée par canule au mélange réactionnel. Celui-ci a été agité à la température ambiante pendant 90 min. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (0 : 100 à 7 : 93). Une huile incolore (26 mg, 43%) a été obtenue. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. $> 90\%$. $[\alpha]_D^{20} = -46.6$ ($c = 0.88$, CHCl_3).

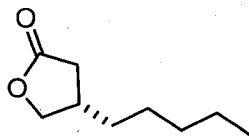
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.28 (dd, 1H, $J = 15.4, 8.8$ Hz), 5.14 (dd, 1H, $J = 15.4, 8.8$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.33 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 2.75-2.63 (m, 1H), 1.90-1.61 (m, 3H), 1.59-1.51 (m, 3H), 1.43-1.11 (m, 8 H), 0.99-0.68 (m, 7H), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.66 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.9 (s), 168.6 (s), 138.9 (d), 128.2 (d), 57.3 (d), 52.3 (q), 52.1 (q), 47.0 (d), 44.7 (d), 43.4 (t), 43.1 (d), 35.1 (t), 32.7 (t), 32.4 (d), 31.4 (t), 27.8 (d), 26.5 (t), 23.8 (t), 22.6 (q), 21.5 (q), 15.1 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2962, 2931, 2856, 1748, 1461, 1244, 1152. **SMBR** (m/z , intensité relative) 380 (M^+ , 2), 321 ($[\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}]^+$, 2), 248 (92), 205 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4$: 380.2926, trouvée: 380.2929.

(4S)-Tétrahydro-2-oxo-4-pentylfuran-3-carboxylate de méthyle(151)



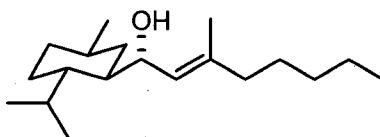
De l'ozone a été bullé dans une solution de l'alcène **147** (62 mg, 0.160 mmol) dans le dichlorométhane (4 mL) à -78°C pendant 20 min (jusqu'à ce que la solution devienne bleue). Ensuite, de l'azote a été bullé dans le mélange réactionnel pendant 5 min. À -78°C , une suspension de borohydrure de sodium (45 mg, 1.20 mmol) dans un mélange d'éthanol et d'eau (0.5 mL : 0.5 mL) a été lentement ajoutée. Le mélange réactionnel a ensuite été agité à la température ambiante pendant 16 h. De l'eau a été ajouté au mélange réactionnel et ce dernier a été extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10 : 90 à 20 : 80). Une huile incolore (20 mg, 57%) a été obtenue en un mélange de diastéréoisomères (91 : 9), ratio RMN. $[\alpha]_D^{20} = -17.0$ ($c = 1.85$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) Diastéréoisomère majoritaire : 4.51 (dd, 1H, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J = 10.2, 8.3$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.26 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.83-2.68 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 6H), 0.87 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz). Diastéréoisomère minoritaire : 4.43 (dd, 1H, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 3.90 (dd, 1H, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.96 (sext, 1H, $J = 8.3$ Hz), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 6H), 0.87 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2958, 2931, 2861, 1779, 1739. **SMBR** (m/z , intensité relative) 214 (M^+ , 1), 213 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 3), 185 ($[\text{M}-\text{HCO}]^+$, 5), 183 ($[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 8), 143 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4$ (M-H): 213.1127, trouvée: 213.1135.

(4S)-Dihydro-4-pentylfuran-2(3H)-one (152)



Une solution de la lactone **151** (15 mg, 0.070 mmol), de chlorure de sodium (6 mg, 0.100 mmol) dans un mélange d'eau (5 gouttes) et de diméthylsulfoxyde (1 mL) a été chauffé à 130 °C pendant 2 h et suivi d'un chauffage à 150 °C pendant 4 h. La solution a ensuite été refroidie, de la saumure (5 mL) a été ajoutée et a été extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (10 : 90 à 70 : 30). Une huile incolore (5 mg, 43%) a été obtenue. Les données spectrales correspondent à celles de la littérature.⁵⁸ $[\alpha]_D^{20} = -4.4$ ($c = 0.37$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.42 (dd, 1H, $J = 9.1, 7.4$ Hz), 3.92 (dd, 1H, $J = 9.1, 6.9$ Hz), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.18 (dd, 1H, $J = 16.5, 7.7$ Hz), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 6H), 0.91-0.87 (m, 3H).

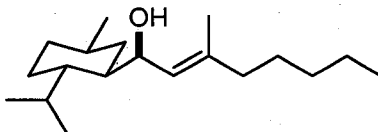
(1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthyl-oct-2-én-1-ol (166)



De l'argon a été bullé dans une solution de Cp_2ZrCl_2 (638 mg, 2.18 mmol) dans le dichlorométhane (19 mL) à la température ambiante pendant 5 min. Du AlMe_3 (2.5 mL, 26.0 mmol) a ensuite été ajouté et la solution a été agitée pendant 15 min. À 0 °C, du 1-heptyne **141** (1.20 mL, 9.17 mmol) a été additionné goutte-à-goutte. La solution a été agitée 16 h à la température ambiante. Une solution de (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde **92** (1.20 g, 7.13 mmol, fraîchement distillée sous pression réduite) dans le THF (25 mL) a été lentement transférée par canule à -78 °C sur une période de 10 min. Le mélange réactionnel a été agité pendant 2h30 en laissant le mélange réactionnel remonter à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été refroidie à 0 °C et a lentement été traité avec une solution aqueuse saturée en K_2CO_3 jusqu'à l'arrêt de l'évolution gazeuse. Un précipité blanc a été formé. La suspension a ensuite été acidifiée avec une solution aqueuse 1 M de HCl jusqu'à dissolution complète du précipité formé. Les phases ont rapidement été séparées afin d'éviter la possibilité d'un réarrangement de l'alcool. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium

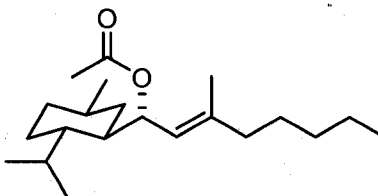
anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (5 : 95 à 10 : 90). Une huile incolore (1.70 g, 85%) correspondant à l'alcool majoritaire **166** a été obtenue. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. > 96%. Une huile incolore (77 mg, 5%) correspondant au diastéréoisomère minoritaire **167** (voir ci-dessous) a aussi été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -41.3$ ($c = 0.87$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.32 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.19 (dddd, 1H, $J = 14.0, 6.9, 6.9, 2.1$ Hz), 1.98 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.45-1.20 (m, 8H), 1.05-0.80 (m, 7H), 0.93 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.77 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.8 (s), 126.8 (d), 67.6 (d), 44.8 (d), 43.1 (d), 39.6 (t), 35.1 (t), 34.0 (t), 32.8 (d), 31.5 (t), 27.3 (t), 26.3 (d), 24.2 (t), 22.8 (q), 22.5 (t), 21.6 (q), 16.4 (q), 15.5 (q), 14.0 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3611, 2953, 2927, 2869, 1218, 767. **SMBR** (m/z , intensité relative) 280 (M^+ , 2), 209 (2), 141 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}$: 280.2766, trouvée: 280.2757.

(1R,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthyl-oct-2-én-1-ol (167)



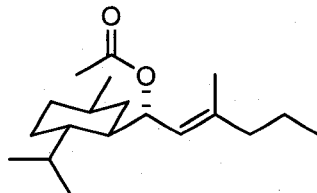
Préparé comme **166**. Une huile incolore (111 mg, 45% pour les 2 étapes) a été obtenue. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. > 96%. $[\alpha]_D^{20} = -20.9$ ($c = 3.76$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.31 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 4.59 (dd, 1H, $J = 9.4, 4.4$ Hz), 2.01 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.94 (dq, 1H, $J = 12.7, 2.8$ Hz), 1.80 (dddd, 1H, $J = 13.7, 6.9, 6.9, 2.7$ Hz), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.45-1.17 (m, 8H), 1.08-0.66 (m, 7H), 0.90 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.82 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.8 (s), 123.1 (d), 67.7 (d), 44.5 (d), 44.1 (d), 39.9 (t), 35.2 (t), 34.0 (t), 32.6 (d), 31.2 (t), 27.3 (t), 26.3 (d), 24.1 (t), 22.8 (q), 22.5 (t), 21.5 (q), 16.3 (q), 15.3 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3571-3121, 2962, 2865, 1668, 1461, 1019, 997. **SMBR** (m/z , intensité relative) 280 (M^+ , 11), 209 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 9), 141 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}$: 280.2766, trouvée: 280.2757.

Acétate de (1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthyl-oct-2-ényle (169)



De l'anhydride acétique (34 μ L, 0.360 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **166** (50 mg, 0.180 mmol), de triéthylamine (75 μ L, 0.540 mmol) et de DMAP (18 mg, 0.150 mmol) dans le dichlorométhane (1.8 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel a ensuite été dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (5 : 95). Une huile incolore (52 mg, 90%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -21.7$ ($c = 2.54$, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.67 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 5.21 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.12-2.04 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.48-1.09 (m, 8H), 1.02-0.78 (m, 7H), 0.88 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.75 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2958, 2927, 2869, 1721, 1225. **SMBR** (m/z , intensité relative) 322 (M^+ , 3), 280 ($[M-CH_3OH]^+$, 8), 262 (12), 219 (19), 183 (68), 141 (100). **SMHR** calculée pour C₂₁H₃₈O₂: 322.2872, trouvée: 322.2864.

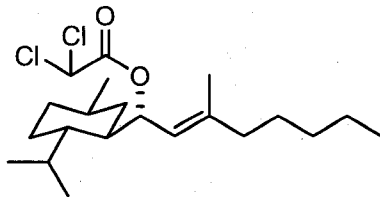
Acétate de (1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthylhex-2-ényle (170)



De l'anhydride acétique (22 μ L, 0.230 mmol) a été ajouté à une solution de l'alcool **168** (30 mg, 0.120 mmol), de triéthylamine (50 μ L, 0.360 mmol) et de DMAP (14 mg, 0.110 mmol) dans le dichlorométhane (1.2 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel a ensuite été dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (0 : 100 à 5 : 95). Une huile incolore (34 mg, 96%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -19.6$ ($c = 2.99$, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.67 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 5.21 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.10 (dddd, 1H, $J = 13.7, 6.9, 6.9, 3.0$ Hz), 2.01 (s, 3H), 1.98 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.13 (tt, 1H, $J = 12.1, 2.8$ Hz), 0.98-0.68 (m, 4H), 0.88 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.87 (d,

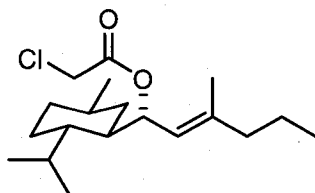
3H, $J = 7.2$ Hz), 0.75 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2962, 2927, 2874, 1720, 1249. **SMBR** (m/z , intensité relative) 294 (M^+ , 3), 191 (12), 155 (41), 113 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$: 294.2559, trouvée: 294.2555.

2,2-Dichloroacétate de (1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthyl-2-ényle (175)



À 0 °C, du chlorure de 2,2-dichloroacétyle (65 mg, 0.380 mmol) a été ajoutée goutte-à-goutte à une solution de l'alcool **166** (40 mg, 0.140 mmol), de triéthylamine (60 μL , 0.430 mmol) et de DMAP (9 mg, 0.080 mmol) dans le dichlorométhane (1.4 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 90 min. Le mélange réactionnel a ensuite été dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 1 M de HCl, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une huile jaune (44 mg, 80%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -7.9$ ($c = 3.13$, CHCl_3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.90 (s, 1H), 5.77 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 5.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.01 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.53-1.17 (m, 9H), 1.01-0.78 (m, 6H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.77 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2962, 2931, 2874, 1770, 1739, 1456, 1288, 1165, 975, 820. **SMBR** (m/z , intensité relative) 262 ($[\text{M}-\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{H}]^+$, 35), 219 (30), 124 (100).

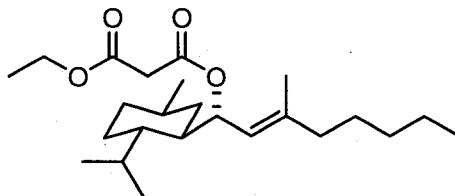
2-Chloroacétate de (1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthylhex-2-ényle (176)



Une solution d'anhydride chloroacétique (65 mg, 0.380 mmol) dans le dichlorométhane (1.0 mL) a été lentement ajoutée à 0 °C à une solution de l'alcool **168** (48 mg, 0.190 mmol), de triéthylamine (79 μL , 0.570 mmol) et de DMAP (12 mg, 0.100 mmol) dans le dichlorométhane (0.9 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel a ensuite été dilué

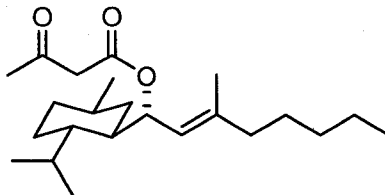
avec de l'eau et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse 0.5 M de HCl, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une huile mauve (62 mg, 100%) a été obtenue. $[\alpha]^{20}_D = -12.1$ ($c = 0.58$, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.76 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 5.22 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.01 (s, 2H), 2.06 (dddd, 1H, $J = 14.3, 6.9, 6.9, 2.9$ Hz), 1.98 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.55-1.39 (m, 3H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.15 (tt, 1H, $J = 11.0, 2.9$ Hz), 1.03-0.79 (m, 5H), 0.89 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.76 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3033, 2966, 2924, 2874, 1743, 1297, 737. **SMBR** (m/z , intensité relative) 328 (M^+ , 4), 234 ([M -CO₂H₂Cl]⁺, 41), 191 (70), 139 (62), 113 (100). **SMHR** calculée pour C₁₉H₃₃ClO₂: 328.2169, trouvée: 328.2162.

Malonate d'éthyle (1*S*,2*E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthyl-oct-2-ényle (178)



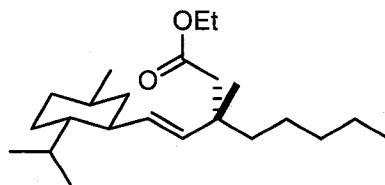
À 0 °C, une solution de l'acide 2-(éthoxycarbonyl)acétique (54 mg, 0.410 mmol) dans le dichlorométhane (0.5 mL) a été ajoutée à une solution de l'alcool **166** (99 mg, 0.350 mmol) et de DMAP (24 mg, 0.200 mmol) dans le dichlorométhane (0.5 mL) suivie de l'addition d'une solution de DCC (88 mg, 0.420 mmol) dans le dichlorométhane (0.8 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 2 h. Le mélange réactionnel a ensuite été filtré et lavé avec du dichlorométhane. Le filtrat a été lavé avec une solution aqueuse 1 M de HCl, de l'eau, de la saumure, séché avec du sulfate de magnésium anhydre et concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (5 : 95). Une huile incolore (92 mg, 67%) a été obtenue. $[\alpha]^{20}_D = -9.0$ ($c = 0.73$, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.73 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 5.20 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.26-4.10 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.07 (dddd, 1H, $J = 13.7, 6.9, 6.9, 2.9$ Hz), 1.98 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.44-1.10 (m, 8H), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.98-0.77 (m, 6H), 0.88 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.74 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 2951, 2864, 1746, 1461, 1145, 1034, 977. **SMBR** (m/z , intensité relative) 394 (M^+ , 8), 280 (9), 262 (57), 219 (40), 141 (100). **SMHR** calculée pour C₂₄H₄₂O₄: 394.3083, trouvée: 394.3075.

(1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthyl-oct-2-ényle 3-oxobutanoate
(179)



À 0 °C, une solution de l'acide 3-oxobutanoïque (68 mg, 0.660 mmol) dans le dichlorométhane (1 mL) a été ajoutée à une solution de l'alcool **166** (149 mg, 0.530 mmol) dans le dichlorométhane (0.7 mL) suivie de l'addition d'une solution de DCC (139 mg, 0.670 mmol) et de DMAP (19 mg, 0.160 mmol) dans le dichlorométhane (1 mL). Le mélange réactionnel a ensuite été agité à la température ambiante pendant 2 h. Le mélange réactionnel a été filtré et lavé avec du dichlorométhane. Le filtrat a été lavé avec une solution aqueuse 1 M de HCl, de l'eau, de la saumure, séché avec du sulfate de magnésium anhydre et concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (5 : 95 à 7 : 93). Une huile incolore (166 mg, 86%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -11.5$ ($c = 0.52$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.75 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 5.21 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.40 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (dddd, 1H, $J = 13.7, 6.9, 6.9, 3.1$ Hz), 2.00 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.47-1.09 (m, 10H), 0.99-0.79 (m, 5H), 0.90 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 0.76 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2952, 1734, 1642, 1457, 1152. **SMBR** (m/z , intensité relative) 382 ($[\text{MNH}_4]^+$, 1), 364 (M^+ , 8), 263 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3$: 364.2977, trouvée: 364.2985.

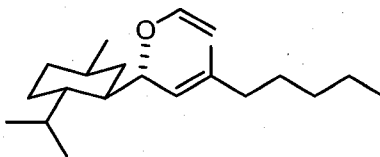
(3S)-Éthyle 3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-méthyl-octanoate
(199)



Une solution de l'alcool **166** (100 mg, 0.360 mmol), de 1,1,1-triéthoxyéthane (0.46 mL, 2.50 mmol) et d'acide propionique (2 μL , 0.020 mmol) a été chauffée à 135-140 °C pendant 6 h. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite pour être ensuite purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (3 : 97). Une huile incolore (78 mg, 62%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -41.4$ ($c = 0.64$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ

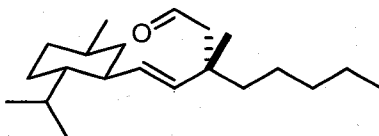
(ppm) 5.33 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 5.05 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.3$ Hz), 4.07 (dq, 2H, $J = 7.1, 5.0$ Hz), 2.25 (s, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 3H), 1.40-1.12 (m, 7H), 1.24 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.08 (s, 3H), 1.00-0.70 (m, 8H), 0.85 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.67 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.0 (s), 136.4 (d), 132.7 (d), 59.8 (t), 47.2 (d), 46.0 (t), 45.1 (d), 43.6 (t), 41.5 (t), 38.4 (s), 35.2 (t), 32.4 (d), 28.0 (d), 24.0 (t), 23.9 (q), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q), 14.2 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2953, 2931, 2869, 1734, 1452. **SMBR** (m/z , intensité relative) 350 (M^+ , 20), 307 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 25), 279 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 20), 262 (85), 219 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_2$: 350.3185, trouvée: 350.3190.

(1S,2R,4R)-1-Isopropyl-4-méthyl-2-((1S,2E)-3-méthyl-1-(vinyl-oxy)oct-2-ényl)cyclohexane (204)



Intermédiaire obtenu lors de la formation de **205** sous forme d'huile incolore. $[\alpha]_D^{20} = -42.3$ ($c = 0.62$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.31 (dd, 1H, $J = 14.3, 6.6$ Hz), 5.22 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.15 (dd, 1H, $J = 14.3, 1.1$ Hz), 3.91 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.1$ Hz), 2.02 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.64 (d, 3H, $J = 1.1$ Hz), 1.46-1.21 (m, 9H), 1.03-0.76 (m, 7H), 0.91 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3028, 2958, 2927, 2861, 1633, 1602, 1456, 1213. **SMBR** (m/z , intensité relative) 306 (M^+ , 2), 305 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 3), 263 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 25), 193 (25), 167 (80), 125 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}$: 306.2922, trouvée: 306.2917.

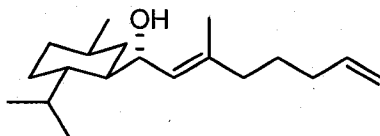
(3S)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-méthyloctanal (205)



Dans un tube scellé, une solution de l'alcool **166** (75 mg, 0.270 mmol), du 1-(vinyl-oxy)butane (0.17 mL, 1.30 mmol) et de l'acétate de mercure (12 mg, 0.040 mmol) a été chauffée à 130-135 °C pendant 17 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dilué avec de la saumure et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et

d'hexanes (3 : 97). Une huile incolore (60 mg, 72%) a été obtenue. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. > 96%. $[\alpha]_D^{20} = -35.8$ ($c = 2.50$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.69 (t, 1H, $J = 3.1$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.13 (dd, 1H, $J = 15.8, 9.4$ Hz), 2.33 (dd, 1H, $J = 14.7, 3.1$ Hz), 2.23 (dd, 1H, $J = 14.7, 3.1$ Hz), 2.01-1.49 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 7H), 1.09 (s, 3H), 0.97-0.75 (m, 8H), 0.86 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 204.2 (d), 135.8 (d), 134.0 (d), 54.1 (t), 47.1 (d), 45.2 (d), 43.6 (t), 42.3 (t), 38.1 (s), 35.1 (t), 32.5 (d), 32.3 (t), 28.2 (d), 23.9 (t), 23.8 (q), 23.5 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q), 14.0 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2958, 2931, 2870, 1716, 1458, 1222, 732. **SMBR** (m/z , intensité relative) 306 (M^+ , 8), 262 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$, 37), 219 (80), 95 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}$: 306.2922, trouvée: 306.2926.

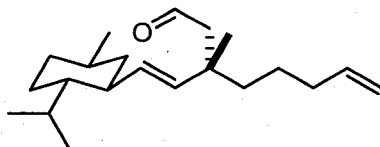
(1S,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthylocta-2,7-dién-1-ol (208)



Une solution de Cp_2ZrCl_2 (1.53 g, 5.23 mmol) dans le dichlorométhane (75 mL) à la température ambiante a été purgée à l'argon durant 5 min. Du AlMe_3 (11.1 mL, 116 mmol) a été ajouté et la solution a été agitée pendant 30 min. À 0 °C, le hept-1-èn-6-yne **206** (3.62 g, 38.5 mmol) a été additionné goutte-à-goutte. La solution a été agitée 22 h à la température ambiante. À -78 °C, une solution de (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde **92** (3.06 g, 18.2 mmol, fraîchement distillée sous pression réduite) dans le THF (70 mL) a été lentement transférée par canule sur une période de 10 min. Le mélange réactionnel a été agité pendant 17 h en laissant la température remonter à la température ambiante. À 0 °C, le mélange réactionnel a été lentement traité avec une solution aqueuse saturée en K_2CO_3 jusqu'à l'arrêt de l'évolution gazeuse. Un précipité blanc a été formé. La suspension a ensuite été acidifiée avec une solution aqueuse 1 M de HCl jusqu'à dissolution complète du précipité. Les phases ont été rapidement séparées afin d'éviter un réarrangement de l'alcool. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (5 : 95 à 10 : 90). Une huile incolore (3.48 g, 68%) correspondant au diastéréoisomère majoritaire **208** a été obtenue. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse a permis de déterminer un e.d. > 99%. Une huile incolore (0.50 g, 9%) correspondant au diastéréoisomère minoritaire **262** (voir

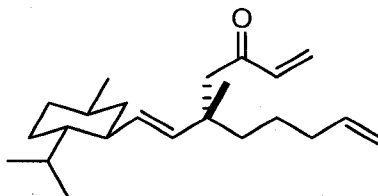
ci-dessous) a aussi été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -39.5$ ($c = 0.73$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.80 (ddt, 1H, $J = 17.3, 10.2, 6.6$ Hz), 5.33 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.99 (dd, 1H, $J = 17.3, 1.7$ Hz), 4.94 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.51 (quint, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.39-1.23 (m, 3H), 1.03-0.80 (m, 4H), 0.93 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.77 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.7 (d), 136.5 (s), 127.1 (d), 114.5 (t), 67.6 (d), 44.8 (d), 43.1 (d), 39.1 (t), 35.1 (t), 34.0 (t), 33.3 (t), 32.7 (d), 26.9 (t), 26.3 (d), 24.2 (t), 22.8 (q), 21.6 (q), 16.4 (q), 15.5 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3643-3236, 3081, 2953, 2871, 1724, 1711, 1642, 1441, 610. **SMBR** (m/z , intensité relative) 278 (M^+ , 5), 235 (5), 209 (5), 139 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}$: 278.2610, trouvée: 278.2618.

(3S)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-méthyl-oct-7-énal (209)



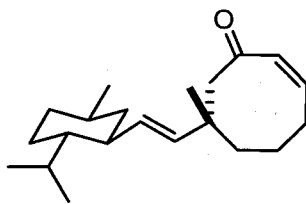
Dans un tube scellé, une solution de l'alcool **208** (700 mg, 2.51 mmol), du 1-(vinyloxy)butane (1.63 mL, 12.6 mmol) et de l'acétate de mercure (115 mg, 0.360 mmol) a été chauffée à 130-135 °C pendant 20 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dilué avec de la saumure et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (3 : 97 à 10 : 90). Une huile incolore (550 mg, 72%) a été obtenue. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. > 96%. $[\alpha]_D^{20} = -21.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.69 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz), 5.76 (ddt, 1H, $J = 17.1, 9.4, 6.6$ Hz), 5.38 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 5.13 (dd, 1H, $J = 15.7, 9.4$ Hz), 4.98 (dd, 1H, $J = 17.1, 1.7$ Hz), 4.93 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 2.34 (dd, 1H, $J = 14.7, 2.8$ Hz), 2.23 (dd, 1H, $J = 14.7, 3.6$ Hz), 2.00 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.94-1.73 (m, 3H), 1.69-1.49 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 1.01-0.77 (m, 4H), 0.86 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 204.0 (d), 138.6 (d), 135.6 (d), 134.1 (d), 114.5 (t), 54.0 (t), 47.1 (d), 45.2 (d), 43.6 (t), 41.7 (t), 38.1 (s), 35.1 (t), 34.0 (t), 32.4 (d), 28.2 (d), 23.9 (t), 23.8 (q), 23.2 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3081, 2940, 2852, 2737, 1726, 1642, 1456, 1381, 1364. **SMBR** (m/z , intensité relative) 304 (M^+ , 5), 260 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$, 30), 235 (25), 217 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}$: 304.2766, trouvée: 304.2775.

(3S)-5-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-5-méthyl-déca-1,9-diène-3-one
(210)



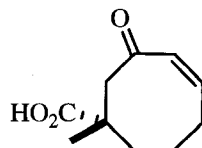
Le périodinanane de Dess-Martin (1.4 g, 3.30 mmol) a été ajouté à une solution des deux diastéréoisomères des alcools **217** (2.78 mmol) dans le dichlorométhane (28 mL) et le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 1 h. Une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 contenant 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a été ajoutée et le mélange résultant a été vigoureusement agité pendant 10 min pour être ensuite extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (8 : 92). Une huile incolore (762 mg, 83% pour 2 étapes) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -19.3$ ($c = 0.72$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.34 (dd, 1H, $J = 17.4, 10.5$ Hz), 6.13 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz), 5.77 (ddt, 1H, $J = 16.3, 9.7, 6.6$ Hz), 5.69 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 5.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 5.04 (dd, 1H, $J = 15.7, 9.3$ Hz), 4.96 (dd, 1H, $J = 16.3, 1.7$ Hz), 4.92 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 2.57-2.44 (AB q, 2H), 1.99 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.85-1.49 (m, 5H), 1.43-1.25 (m, 5H), 1.06 (s, 3H), 0.99-0.73 (m, 4H), 0.85 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.66 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.1 (s), 138.9 (d), 137.9 (d), 136.5 (d), 132.9 (d), 127.3 (t), 114.3 (t), 51.1 (t), 47.2 (d), 45.1 (d), 43.4 (t), 41.2 (t), 39.0 (s), 35.2 (t), 34.2 (t), 32.5 (d), 28.0 (d), 24.0 (t), 23.6 (t), 23.4 (q), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3077, 2958, 2918, 2874, 2843, 1690, 1606, 1452, 1399, 975, 904. **SMBR** (m/z , intensité relative) 330 (M^+ , 5), 287 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 5), 261 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9]^+$, 50), 217 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}$: 330.2922, trouvée: 330.2915.

(7S,2Z)-7-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-7-méthylcyclooct-2-énone
(211)



Une solution de l'énone **210** (117 mg, 0.350 mmol) dans le dichlorométhane (70 mL) a été ajoutée à une solution de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (9 mg, 0.01 mmol) dans le dichlorométhane (70 mL) et chauffée à reflux pendant 1 h. Le mélange réactionnel a été ouvert à l'air et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (10 : 90 à 15 : 85). Une huile incolore (78 mg, 74%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -104.1$ ($c = 1.62$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.45 (dt, 1H, $J = 12.1, 8.5$ Hz), 6.21 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 5.38 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.15 (dd, 1H, $J = 15.8, 9.1$ Hz), 3.04 (d large, 1H, $J = 12.1$ Hz), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.43 (d large, 1H, $J = 12.1$ Hz), 1.93-1.69 (m, 4H), 1.62-1.31 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 1.02-0.79 (m, 4H), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.69 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.4 (s), 142.5 (d), 136.8 (d), 136.6 (d), 132.3 (d), 52.3 (t), 47.3 (d), 44.9 (d), 43.7 (t), 36.9 (s), 35.2 (t), 34.2 (t), 32.5 (d), 28.8 (d), 28.1 (q), 25.9 (t), 24.2 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 20.6 (t), 15.3 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3014, 2962, 2927, 2868, 1651, 1456, 1213, 807, 772. **SMBR** (m/z , intensité relative) 302 (M^+ , 20), 287 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 5), 259 (25), 137 (55), 95 (75), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$: 302.2610, trouvée: 302.2615.

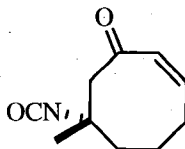
Acide (1S,4Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-ènedicarboxylique (**212**)



De l'ozone a été bullé dans une solution de l'alcène **235** (652 mg, 1.40 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) à -78°C pendant 70 min. Ensuite, de l'azote a ensuite été bullé pendant 5 min. Toujours à -78°C , du sulfure de diméthyle (1.4 mL, 19 mmol) a été ajouté et agité en laissant la température remonter à la température ambiante et a été agité pendant 15 h. Le mélange réactionnel a ensuite été concentré sous pression réduite et le résidu a été dissous dans du *t*-butanol (5.7 mL) et du 2-méthyl-2 butène (3.0 mL, 28.0 mmol). Une solution de chlorite de sodium (258 mg, 2.85 mmol) et de phosphate dibasique de disodium heptahydraté (768 mg, 2.86 mmol) dans l'eau (5.7 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 2 h. Le mélange réactionnel a été ensuite concentré sous pression réduite, dilué avec de l'eau (pH 7) et extrait trois fois avec du dichlorométhane. La phase aqueuse a ensuite été acidifiée avec une solution aqueuse 1 M de HCl (pH 1-2) et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore (232 mg, 90%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -83.0$ ($c = 0.47$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.51 (ddd,

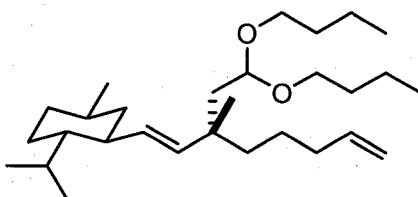
1H, $J = 12.1, 9.4, 8.3$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 3.56 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.52 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.93 (dt, 1H, $J = 14.1, 3.8$ Hz), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.30 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.1 (s), 182.1 (s), 143.1 (d), 136.6 (d), 49.0 (t), 43.3 (s), 32.0 (t), 26.5 (q), 25.7 (t), 21.0 (t). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3024, 2940, 2865, 1704, 1646, 1483, 1456, 1399. **SMBR** (m/z , intensité relative) 182 (M^+ , 10), 164 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 40), 136 (30), 109 (80), 95 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 182.0943, trouvée: 182.0945.

(7S,2Z)-7-Isocyanato-7-méthylcyclooct-2-énone (213)



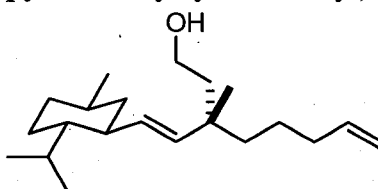
L'azoture de diphenylphosphoryle (47 μL , 0.220 mmol) a été ajouté à une solution de l'acide carboxylique **212** (34.5 mg, 0.190 mmol) et de triéthylamine (32 μL , 0.230 mmol) dans le toluène (1.3 mL), pour être ensuite portée à reflux pendant 90 min. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl a été ajoutée et extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (20 : 80). Une huile incolore (22 mg, 65%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -62.9$ ($c = 0.52$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.53 (dt, 1H, $J = 12.1, 8.8$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 2.85 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.94-1.57 (m, 4H), 1.43 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.7 (s), 143.0 (d), 136.1 (d), 123.0 (s), 57.7 (s), 55.1 (t), 36.1 (t), 31.1 (q), 25.4 (t), 20.1 (t). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3026, 2980, 2953, 2868, 2269, 1659, 1651, 1487, 1452, 1306, 1240, 1220, 1134. **SMBR** (m/z , intensité relative) 179 (M^+ , 15), 164 (5), 151 ($[\text{M}-\text{CO}]^+$, 10), 136 (35), 108 (50), 96 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 179.0946, trouvée: 179.0950.

(1S,2S,4R)-2-((3S,1E)-3-(2,2-Dibutoxyéthyl)-3-méthylocta-1,7-diényl)-1-isopropyl-4-méthylcyclohexane (215)



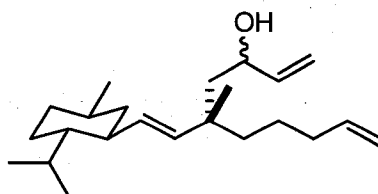
Obtenu comme produit secondaire lors de la formation de **209** sous forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20} = -36.9$ ($c = 3.17$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.77 (ddt, 1H, $J = 17.1, 10.2, 6.6$ Hz), 5.27 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.04 (dd, 1H, $J = 16.0, 9.3$ Hz), 4.96 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 4.92 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.47 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.73-1.49 (m, 10H), 1.43-1.19 (m, 7H), 0.98 (s, 3H), 0.98-0.84 (m, 5H), 0.92 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.86 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3018, 2958, 2927, 2869, 1213, 759, 661. **SMBR** (m/z , intensité relative) 434 (M^+ , 5), 365 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9]^+$, 30), 291 (20), 267 (70), 159 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_2$: 434.4124, trouvée: 434.4120.

(3S)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-méthyl-oct-7-én-1-ol (216)



Préparé comme **217** en utilisant le chlorure de vinylmagnésium. Une huile incolore (48 mg, 24%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -29.3$ ($c = 1.07$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.77 (ddt, 1H, $J = 17.1, 9.7, 6.6$ Hz), 5.30 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.08 (dd, 1H, $J = 15.8, 9.4$ Hz), 4.97 (dd, 1H, $J = 17.1, 1.7$ Hz), 4.92 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.87-1.44 (m, 6H), 1.38-1.24 (m, 5H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.90-0.77 (m, 4H), 0.86 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.67 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3558-3139, 3081, 2958, 2931, 2869, 2847, 1637, 1461. **SMBR** (m/z , intensité relative) 306 (M^+ , 10), 261 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 10), 123 (80), 95 (80), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}$: 306.2922, trouvée: 306.2917.

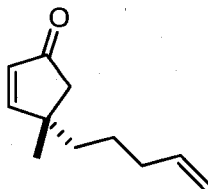
(5S)-5-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-5-méthyl-déca-1,9-diène-3-ol (217)



À -78°C , une solution de bromure de vinylmagnésium dans le THF (3.1 mL, 1.0 M, 3.10 mmol) a été ajoutée, goutte-à-goutte, à une solution de l'aldéhyde **209** (846 mg, 2.78 mmol) dans le THF (14 mL) et le mélange réactionnel a été lentement amené à la température ambiante pendant 3 h. À 0°C , le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et extrait trois fois avec de

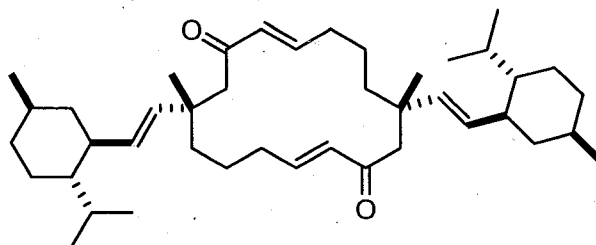
l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été utilisé tel quel. Une partie du brut a été purifiée, pour fin de caractérisation, par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10 : 90). Une huile incolore a été obtenue. Diastéréoisomère majoritaire : **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.91-5.71 (m, 2H), 5.30 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 5.23-4.91 (m, 5H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.47-1.23 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 1.01-0.79 (m, 5H), 0.87 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.4 (d), 138.9 (d), 137.6 (d), 133.4 (d), 114.2 (t), 113.2 (t), 70.5 (d), 49.0 (t), 47.2 (d), 45.2 (d), 43.7 (t), 41.5 (t), 38.4 (s), 35.2 (t), 34.4 (t), 32.5 (d), 28.1 (d), 23.9 (t), 23.8 (q), 23.4 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q). Diastéréoisomère minoritaire : **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.91-5.71 (m, 2H), 5.46 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 5.23-4.91 (m, 5H), 4.32-4.29 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.47-1.23 (m, 6H), 1.07 (s, 3H), 1.01-0.79 (m, 5H), 0.87 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141.2 (d), 138.8 (d), 138.3 (d), 134.3 (d), 114.3 (t), 113.6 (t), 70.4 (d), 49.5 (t), 47.1 (d), 45.3 (d), 43.2 (t), 43.0 (t), 38.5 (s), 35.1 (t), 34.2 (t), 32.4 (d), 28.2 (d), 23.9 (t), 23.2 (t), 22.5 (q), 21.4 (q), 21.2 (q), 15.1 (q). $[\alpha]_D^{20} = -49.5$ ($c = 0.58$, CHCl_3). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3624-3156, 3081, 2966, 2843, 1642, 1462. **SMBR** (m/z , intensité relative) 332 (M^+ , 5), 317 (5), 289 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 5), 263 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9]^+$, 45), 217 (45), 193 (45), 97 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}$: 332.3079, trouvée: 332.3081.

(4S)-4-Méthyl-4-(pent-4-ényl)cyclopent-2-énone (227)



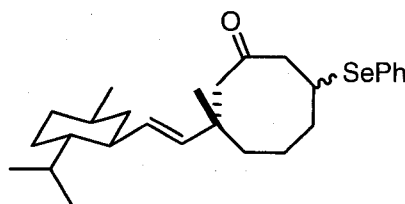
Obtenu comme produit secondaire lors de la formation de **211**. $[\alpha]_D^{20} = -77.7$ ($c = 0.43$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.43 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 6.03 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 5.76 (ddt, 1H, $J = 16.2, 9.9, 6.1$ Hz), 5.00 (dd, 1H, $J = 16.2, 1.7$ Hz), 4.95 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz), 2.30 (d, 1H, $J = 18.7$ Hz), 2.12 (d, 1H, $J = 18.7$ Hz), 2.04 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.56-1.23 (m, 4H), 1.21 (s, 3H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3078, 2958, 2928, 1717. **SMBR** (m/z , intensité relative) 164 (M^+ , 60), 121 (25), 95 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$: 164.1201, trouvée: 164.1204.

(2E,7S,10E,15S)-7,15-bis(2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-7,15-diméthylcyclohexadéca-2,10-diène-1,9-dione (228)



Obtenu comme produit secondaire lors de la formation de **211**. **p.f.** 124–126 °C. $[\alpha]_D^{20} = -127.9$ ($c = 0.63$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.65 (ddd, 2H, $J = 15.1, 8.3, 6.3$ Hz), 6.12 (d, 2H, $J = 15.1$ Hz), 5.33 (d, 2H, $J = 15.4$ Hz), 5.10 (dd, 2H, $J = 15.4, 9.1$ Hz), 2.49 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 2.32–2.23 (m, 2H), 2.26 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 2.14–2.07 (m, 2H), 1.88–1.69 (m, 6H), 1.61–1.55 (m, 4H), 1.40–1.19 (m, 10H), 1.06 (s, 6H), 0.97–0.77 (m, 8H), 0.86 (d, 12H, $J = 7.2$ Hz), 0.68 (d, 6H, $J = 7.1$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.5 (s), 146.9 (d), 136.8 (d), 133.0 (d), 132.4 (d), 53.6 (t), 47.2 (d), 45.1 (d), 43.6 (t), 39.6 (s), 39.4 (t), 35.2 (t), 32.7 (t), 32.5 (d), 28.2 (d), 24.0 (t), 23.3 (q), 22.6 (q), 22.5 (t), 21.4 (q), 15.1 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3014, 2953, 2936, 2874, 2843, 1690, 1659, 1622, 1456. **SMBR** (m/z , intensité relative) 604 (M^+ , 25), 465 (20), 397 (20), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{O}_2$: 604.5219, trouvée: 604.5207.

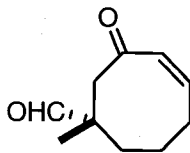
(3S)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-méthyl-7-(phénylsélanyl)cyclooctanone (235)



À 0 °C, du borohydrure de sodium (40 mg, 1.0 mmol) a été lentement ajouté à une suspension de diphényldisélénium (160 mg, 0.510 mmol) dans l'éthanol (1.9 mL) et le mélange résultant a été agité pendant 10 min (jusqu'à ce que la solution devienne limpide). Quelques gouttes d'une solution aqueuse 1 M de HCl ont été ajoutées jusqu'à ce que le mélange réactionnel ait un pH de 1–2. Une solution de l'énone **211** (190 mg, 0.630 mmol) dans un mélange d'éthanol et de THF (1.0 mL : 2.0 mL) a été ajoutée goutte-à-goutte et le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h. Le mélange a ensuite été concentré sous pression réduite, dilué avec de l'eau et de l'éther éthylique et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases aqueuses ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par

chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (5 : 95). Une huile incolore (285 mg, 99%) a été obtenue. Diastéréoisomère majoritaire : $[\alpha]^{20}_D = -65.1$ ($c = 0.55$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.60-7.57 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 3H), 5.51 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.08 (dd, 1H, $J = 15.8, 8.8$ Hz), 3.90 (tt, 1H, $J = 12.3, 3.4$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 15.7, 3.4$ Hz), 2.54 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 2.53 (dd, 1H, $J = 15.7, 12.3$ Hz), 2.18 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 3H), 1.45-1.19 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.04-0.74 (m, 5H), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.69 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210.5 (s), 135.4 (d), 135.2 (d), 132.9 (d), 129.1 (d), 128.2 (s), 128.0 (d), 52.2 (t), 51.2 (t), 47.2 (d), 45.0 (d), 43.5 (t), 41.7 (s), 37.3 (t), 36.7 (d), 36.5 (t), 35.2 (t), 32.4 (d), 31.1 (q), 28.1 (d), 24.1 (t), 22.6 (q), 22.1 (t), 21.4 (q), 15.2 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2958, 2922, 2869, 1690, 1600, 1456. **SMBR** (m/z , intensité relative) 460 (M^+ , 45), 303 (15), 285 (10), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{OSe}$: 460.2244, trouvée: 460.2242. Diastéréoisomère minoritaire : $[\alpha]^{20}_D = -62.3$ ($c = 0.44$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.60-7.57 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 5.32 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.09 (dd, 1H, $J = 16.0, 9.0$ Hz), 3.89 (tt, 1H, $J = 12.4, 3.4$ Hz), 2.71 (d, 2H, $J = 11.0$ Hz), 2.51 (dd, 1H, $J = 16.8, 12.4$ Hz), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 4H), 1.40-1.22 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.97-0.80 (m, 7H), 0.86 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211.4 (s), 139.2 (d), 135.6 (d), 131.2 (d), 129.1 (d), 128.0 (d), 127.7 (s), 52.5 (t), 49.2 (t), 47.2 (d), 44.8 (d), 43.5 (t), 40.6 (s), 37.8 (t), 37.3 (t), 36.8 (d), 35.2 (t), 32.5 (d), 31.1 (q), 28.1 (d), 24.2 (t), 22.7 (q), 21.5 (t), 21.4 (q), 15.4 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2956, 2922, 2869, 1690, 1461, 1434. **SMBR** (m/z , intensité relative) 460 (M^+ , 55), 303 (20), 285 (20), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{OSe}$: 460.2244, trouvée: 460.2251.

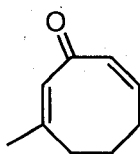
(1S,4Z)-1-Méthyl-3-oxocyclooct-4-ènecarbaldéhyde (237)



De l'ozone a été bullé dans une solution de l'alcène **235** (264 mg, 0.580 mmol) dans le dichlorométhane (5.8 mL) à -78°C pendant 15 min. Ensuite, de l'azote a ensuite été bullé pendant 5 min. Toujours à -78°C , du sulfure de diméthyle (0.55 mL, 7.50 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité en laissant la température lentement remonter à la température ambiante pendant 12 h. Le mélange réactionnel a ensuite été concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (30 : 70 à 40 : 60).

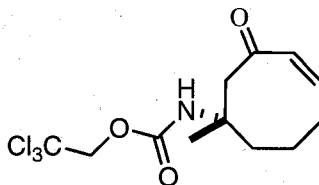
Une huile incolore (87 mg, 91%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -108.0$ ($c = 2.07$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.45 (s, 1H), 6.49 (dt, 1H, $J = 12.1, 8.7$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 3.42 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.40 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 1.81 (dd, 1H, $J = 10.7, 4.7$ Hz), 1.67-1.53 (m, 3H), 1.15 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.5 (d), 200.2 (s), 142.6 (d), 136.4 (d), 47.3 (s), 46.8 (t), 29.0 (t), 25.6 (t), 22.8 (q), 20.6 (t). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3028, 2936, 2865, 2808, 2715, 1726, 1655, 1483, 1456, 1403. **SMBR** (m/z , intensité relative) 166 (M^+ , 20), 151 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 50), 141 (20), 128 (30), 114 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 166.0994, trouvée: 166.1000.

(2Z,7Z)-3-Méthylcycloocta-2,7-diénone (240)



Produit secondaire obtenu dans certaines conditions de réarrangement de Curtius lors de la formation de **213** sous forme d'une huile incolore. Les données spectrales correspondent à celles de la littérature.⁸⁵ **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.36-6.20 (m, 3H), 2.43 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.36 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.94 (s, 3H), 1.77 (quint, 2H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3024, 2944, 2874, 2860, 1637, 1606. **SMBR** (m/z , intensité relative) 136 (M^+ , 45), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$: 136.0888, trouvée: 136.0879.

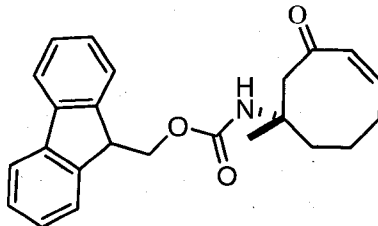
Carbamate de 2,2,2-trichloroéthyle (1S,4Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-ényle (241)



Du *t*-butoxyde de titane (7 μL , 0.017 mmol) a été ajouté à une solution de l'isocyanate **213** (28.8 mg, 0.161 mmol) et de 2,2,2-trichloroéthanol (24 μL , 0.250 mmol) dans le benzène (1.0 mL) et agité à 40 °C pendant 20 h. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl a été ajoutée et extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (20 : 80). Une huile incolore (25 mg, 47%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -3.7$ ($c = 2.95$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.54 (dt, 1H, $J = 12.1, 8.5$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 5.15 (s large, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H),

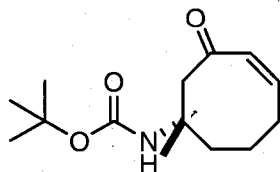
3.07-2.96 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 1.96-1.68 (m, 4H), 1.50 (s, 3H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3443-3245, 3028, 2946, 2872, 1743, 1651, 1531, 1253, 1222, 1103, 816, 763, 728. **SMBR** (m/z , intensité relative) 327 (M⁺, 10), 299 (25), 246 (25), 231 (50), 96 (100). **SMHR** calculée pour C₁₂H₁₆Cl₃NO₃: 327.0196, trouvée: 327.0188.

Carbamate de (9H-fluorèn-9-yl)méthyle (1S,4Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-ényle (242)



Du *t*-butoxyde de titane (5 μ L, 0.013 mmol) a été ajouté à une solution de l'isocyanate **213** (23.7 mg, 0.132 mmol) et de 9-fluorèneméthanol (40 mg, 0.200 mmol) dans le benzène (0.7 mL) et agité à la température ambiante pendant 20 h. Du *t*-butoxyde de titane (5 μ L, 0.013 mmol) a été de nouveau ajouté pour ensuite être chauffé à 40 °C pendant 4 h. Une solution aqueuse saturée en NH₄Cl a été ajoutée et extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (20 : 80 à 30 : 70). Une mousse blanche (17.2 mg, 35%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -4.6$ ($c = 1.64$, CHCl₃). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.76 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.32 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 6.58-6.49 (m, 1H), 6.24 (d large, 1H, $J = 12.1$ Hz), 5.03-4.88 (m, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 4.21 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.75-2.52 (m, 3H), 2.00-1.60 (m, 3H), 1.53-1.40 (m, 3H). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3408, 3346, 3068, 3019, 2940, 2865, 1721, 1651, 1518, 1447, 1253, 1218. **SMBR** (m/z , intensité relative) 376 (MH⁺, 20), 178 (100). **SMHR** calculée pour C₂₄H₂₆NO₃ [MH]: 376.1913, trouvée: 376.1917.

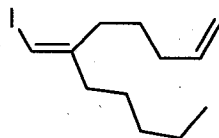
Carbamate de *t*-butyle (1S,4Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-ényle (243)



Du *t*-butoxyde de titane (6 μ L, 0.017 mmol) a été ajouté à une solution de l'isocyanate **213** (33.3 mg, 0.186 mmol) et de *t*-butanol (0.10 mL, 1.05 mmol) dans le benzène (0.9 mL) et agité à reflux pendant

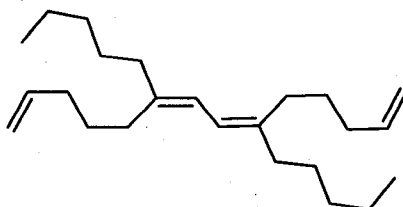
17 h. Du *t*-butanol (0.10 mL, 1.05 mmol) a été ajouté et à nouveau porté à reflux pendant 24 h.. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl a été ajoutée et extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (20 : 80 à 30 : 70). Une huile incolore (5.6 mg, 12%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -7.0$ ($c = 0.56$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.52 (dt, 1H, $J = 12.1, 8.5$ Hz), 6.22 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 4.67 (s large, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.72-2.60 (m, 2H), 1.93-1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3456-3201, 2974, 2936, 2869, 1712, 1646, 1518. **SMBR** (m/z , intensité relative) 254 ($[\text{MH}]^+$, 35), 198 (85), 154 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{MH}]^+$: 254.1756, trouvée: 254.1761.

(1Z)-6-(Iodométhylène)undéc-1-ène (245)



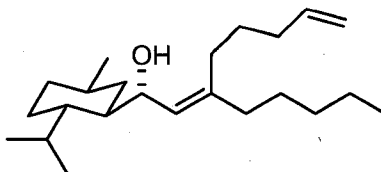
Une solution de bromure de pent-4-ényl magnésium (21.5 mL, 0.47 M, 10.1 mmol) dans l'éther éthylique a été ajoutée à une suspension de $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}$ (2.08 g, 10.1 mmol) dans un mélange d'éther éthylique (9.2 mL) et de sulfure de diméthyle (7.4 mL) à -42°C et le mélange réactionnel a été agité à cette température pendant 2 h. Ensuite, du 1-heptyne (1.20 mL, 9.15 mmol) a été lentement ajouté et agité à -15°C pendant 90 min. À -78°C , une solution d'iode moléculaire (3.03 g, 11.9 mmol) dans le THF (10 mL) a été lentement ajoutée et agitée à -78°C pendant 15 min, et agitée à 0°C pendant 30 min. Un mélange de solutions aqueuses saturées en NH_4Cl et en NaHSO_3 (8 : 1) a été ajouté et le précipité a été filtré sur Büchner, lavé avec de l'éther éthylique, décanté et extrait trois fois avec du pentane. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHSO_3 , séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexanes. Une huile incolore (2.19 g, 82%) a été obtenue. Produit toujours contaminé par le dimère **249** ainsi que par une autre petite impureté non identifiée. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.91-5.69 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.11-4.92 (m, 2H), 3.22-1.87 (m, 6H), 1.56-1.22 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.5 (s), 138.3 (d), 114.8 (t), 74.6(d), 37.2 (t), 36.6 (t), 33.6 (t), 31.4 (t), 27.6 (t), 26.5 (t), 22.5 (t), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3078, 2930, 2856, 1637, 1461.

(6Z,8Z)-6,9-Dipentyltétradéca-1,6,8,13-tétraène (249)



Préparé comme **245** et isolé lors de la réaction suivante sous forme d'une huile incolore. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.98 (s, 2H), 5.90-5.77 (m, 2H), 5.05-4.94 (m, 4H), 2.17-1.93 (m, 12H), 1.57-1.25 (m, 16H), 0.89 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.7 (s), 138.9 (d), 120.7 (d), 114.5 (t), 37.6 (t), 33.8 (t), 31.6 (t), 29.8 (t), 28.0 (t), 27.9 (t), 22.6 (t), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3078, 3033, 2958, 2930, 2856, 1642, 1460, 1440, 988, 909. **SMBR** (m/z , intensité relative) 330 (M^+ , 5), 275 (5), 109 (55), 95 (90), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{42}$: 330.3286, trouvée: 330.3279.

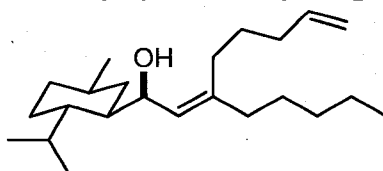
(1S,2Z)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-pentylocta-2,7-dièn-1-ol (252)



Une solution de *n*-BuLi dans l'hexanes (3.0 mL, 2.5 M, 7.50 mmol) a été lentement ajoutée, à -78°C , à une solution de l'iodure vinylique **245** (2.19 g, 7.49 mmol) dans l'éther éthylique (25 mL). Le mélange réactionnel a été agité à -78°C pendant 50 min, suivi de 15 min à 0°C . Ensuite, à -78°C , une solution de (-)-*p*-menthane-3-carboxaldehyde (fraîchement distillée sous pression réduite, 790 mg, 4.69 mmol) dans de l'éther éthylique (8 mL) a été lentement ajoutée et a été agitée en laissant graduellement la température remonter à la température ambiante sur une période de 2 h. À 0°C , une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 a été ajoutée et a été extraite trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (3 : 97 à 10 : 90). Une huile incolore correspondant au diastéréoisomère majoritaire **252** (786 mg, 50%) a été obtenue. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. $> 96\%$. Une huile incolore (163 mg, 10%) correspondant au diastéréoisomère minoritaire **253** (voir ci-dessous) a aussi été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -40.2$ ($c = 0.61$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.80 (ddt, 1H, $J = 17.4, 10.7, 6.6$ Hz), 5.33 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 5.00 (dd, 1H, $J = 17.4, 1.7$ Hz), 4.96 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz), 4.67 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz),

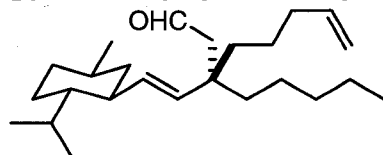
2.22-2.13 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 6H), 1.74-1.65 (m, 3H), 1.55-1.23 (m, 10H), 1.15 (s large, 1H), 0.99-0.82 (m, 4H), 0.94 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141.2 (s), 138.5 (d), 126.9 (d), 114.7 (t), 67.0 (d), 45.2 (d), 43.2 (d), 36.6 (t), 35.1 (t), 33.8 (t), 32.7 (d), 31.6 (t), 30.0 (t), 28.0 (t), 27.6 (t), 26.2 (d), 24.2 (t), 22.8 (q), 22.5 (t), 21.6 (q), 15.6 (q), 14.1 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3624, 3571-3214, 3081, 2958, 2914, 2856, 1637, 1461, 913. **SMBR** (m/z , intensité relative) 334 (M^+ , 5), 263 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 10), 195 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}$: 334.3235, trouvée: 334.3228.

(1R,2Z)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-pentylocta-2,7-dién-1-ol (253)



Préparé comme **252** sous forme d'une huile incolore. L'analyse par RMN ^1H a permis de déterminer un e.d. > 96%. $[\alpha]_D^{20} = -10.7$ ($c = 1.26$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.82 (ddt, 1H, $J = 17.1, 10.5, 6.6$ Hz), 5.33 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 5.02 (dd, 1H, $J = 17.1, 1.7$ Hz), 4.98 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.59 (d large, 1H, $J = 9.7$ Hz), 2.28-1.99 (m, 6H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.83-1.20 (m, 13H), 1.13 (s large, 1H), 1.03-0.71 (m, 4H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.82 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 0.79 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 144.9 (s), 138.5 (d), 123.5 (d), 114.7 (t), 67.2 (d), 44.5 (d), 44.1 (d), 36.6 (t), 35.2 (t), 34.0 (t), 33.8 (t), 32.6 (d), 31.4 (t), 29.5 (t), 27.8 (t), 26.4 (d), 24.1 (t), 22.8 (q), 22.5 (t), 21.5 (q), 15.2 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3620, 3554-3143, 3080, 2958, 2927, 2865, 1644, 1456, 1022, 997, 913. **SMBR** (m/z , intensité relative) 334 (M^+ , 5), 263 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 10), 195 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}$: 334.3235, trouvée: 334.3228.

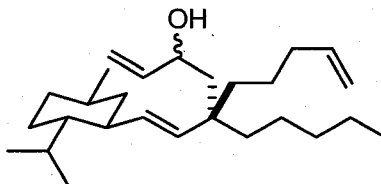
(3R)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-pentyloct-7-éanal (254)



Dans un tube scellé, une solution de l'alcool **252** (222 mg, 0.660 mmol), du 1-(vinyloxy)butane (0.60 mL, 4.60 mmol) et de l'acétate de mercure (22 mg, 0.069 mmol) a été chauffée à 130-135 °C pendant 43 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dilué avec de la saumure et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par

chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (2 : 98). Une huile incolore (199 mg, 84%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -36.5$ ($c = 0.57$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.71 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz), 5.77 (ddt, 1H, $J = 17.0, 9.4, 6.6$ Hz), 5.31 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.10 (dd, 1H, $J = 15.8, 9.1$ Hz), 5.00 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.95 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 2.32 (d, 2H, $J = 3.3$ Hz), 2.01 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.96-1.67 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.44-1.17 (m, 14H), 1.01-0.78 (m, 8H), 0.86 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 204.1 (d), 138.6 (d), 135.7 (d), 134.3 (d), 114.6 (t), 50.1 (t), 47.1 (d), 45.5 (d), 43.7 (t), 40.8 (s), 38.0 (t), 37.3 (t), 35.1 (t), 34.2 (t), 32.5 (d), 32.4 (t), 28.2 (d), 23.9 (t), 23.0 (t), 22.8 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3078, 2960, 2866, 2728, 1726, 1642, 1464, 1456. **SMBR** (m/z , intensité relative) 360 (M^+ , 1), 316 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$, 10), 291 (35), 273 (90), 95 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}$: 360.3392, trouvée: 360.3384.

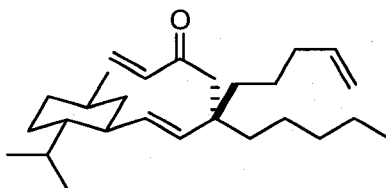
(3R)-5-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-5-pentyl-déca-1,9-diène-3-ol
(255)



À -78 °C, une solution de bromure de vinyl magnésium dans le THF (1.6 mL, 1.0 M, 1.60 mmol) a été ajoutée goutte-à-goutte à une solution de l'aldéhyde **254** (340 mg, 0.940 mmol) dans le THF (10 mL) et le mélange réactionnel a été lentement amené à la température ambiante pendant 1 h. À 0 °C, le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (10 : 90). Une huile incolore (313 mg, 86%) a été obtenue. Diastéréoisomère majoritaire : **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.90-5.72 (m, 2H), 5.31 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.20-4.92 (m, 4H), 4.25-4.15 (m, 1H), 2.10-1.69 (m, 6H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.48-1.12 (m, 12H), 0.99-0.77 (m, 8H), 0.87 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.69 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.1 (d), 139.0 (d), 138.3 (d), 134.2 (d), 114.4 (t), 113.5 (t), 70.5 (d), 47.3 (d), 45.4 (d), 45.4 (t), 43.9 (t), 40.6 (s), 37.1 (t), 35.5 (t), 35.2 (t), 34.4 (t), 32.6 (t), 32.6 (d), 28.3 (d), 23.9 (t), 23.0 (t), 22.7 (t), 22.6 (q), 21.5 (q), 15.1 (q), 14.1 (q). Diastéréoisomère minoritaire : **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.90-5.75 (m, 2H), 5.36 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.21-5.10 (m, 2H), 5.04-4.92 (m,

3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 2.11-1.68 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.48-1.10 (m, 12H), 0.97-0.80 (m, 8H), 0.85 (d, 6H, $J = 7.1$ Hz), 0.69 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141.6 (d), 139.1 (d), 138.8 (d), 134.1 (d), 114.6 (t), 113.5 (t), 70.4 (d), 47.1 (d), 45.6 (d), 45.5 (t), 43.4 (t), 40.8 (s), 38.4 (t), 35.2 (t), 34.5 (t), 33.1 (t), 32.6 (t), 32.5 (d), 28.2 (d), 23.8 (t), 23.0 (t), 22.7 (t), 22.6 (q), 21.5 (q), 15.1 (q), 14.1 (q). $[\alpha]_D^{20} = -38.9$ ($c = 0.61$, CHCl_3). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3624-3252, 3078, 2952, 2872, 1823, 1644. **SMBR** (m/z , intensité relative) 388 (M^+ , 2), 370 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 2), 317 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4]^+$, 40), 83 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}$: 388.3705, trouvée: 388.3708.

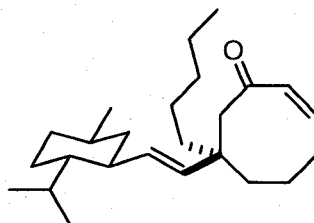
(5R)-5-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-5-pentyldéca-1,9-diène-3-one
(256)



Une suspension de NaHCO_3 (135 mg, 1.60 mmol) et de périodine de Dess-Martin (420 mg, 0.990 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL) a été agitée à la température ambiante pendant 5 min. Ensuite, une solution des alcools **255** (313 mg, 0.810 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 1 h. Une solution aqueuse contenant 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ dans une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 a été ajoutée et le mélange résultant a été vigoureusement agité pendant 15 min pour être ensuite extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (3 : 97). Une huile incolore (278 mg, 89%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -40.1$ ($c = 0.71$, CHCl_3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.34 (dd, 1H, $J = 17.4, 10.3$ Hz), 6.14 (dd, 1H, $J = 17.4, 1.3$ Hz), 5.78 (ddt, 1H, $J = 17.0, 10.4, 6.6$ Hz), 5.65 (dd, 1H, $J = 10.3, 1.3$ Hz), 5.22 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.02 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.98-4.91 (m, 2H), 2.53 (d, 2H, $J = 1.1$ Hz), 2.00 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.86-1.66 (m, 3H), 1.61-1.10 (m, 15H), 0.99-0.66 (m, 7H), 0.85 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.66 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.0 (s), 138.9 (d), 137.7 (d), 136.7 (d), 133.2 (d), 126.9 (t), 114.3 (t), 47.2 (d), 46.3 (t), 45.4 (d), 43.6 (t), 41.7 (s), 37.5 (t), 36.7 (t), 35.2 (t), 34.3 (t), 32.5 (d), 28.0 (d), 23.9 (t), 23.4 (t), 23.2 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3078, 2962, 2861, 1695, 1642, 1615, 1456, 1398. **SMBR** (m/z , intensité relative) 386 (M^+ , 10), 343 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 5), 317

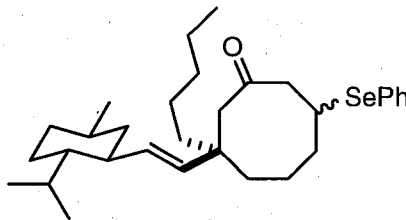
($[M-C_5H_9]^+$, 70), 315 ($[M-C_5H_{11}]^+$, 70), 273 (100). **SMHR** calculée pour $C_{27}H_{46}O$: 386.3548, trouvée: 386.3554.

(7R,2Z)-7-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-7-pentylcyclooct-2-énone (257)



Une solution de l'énone **256** (278 mg, 0.720 mmol) dans le dichlorométhane (80 mL) a été ajoutée à une solution de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (18.3 mg, 0.022 mmol) dans le dichlorométhane (80 mL) et chauffée à reflux pendant 1 h. Le mélange réactionnel a été ouvert à l'air et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (5 : 95). Une huile incolore (208 mg, 81%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -21.8$ ($c = 0.57$, $CHCl_3$). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.42 (dt, 1H, $J = 12.1$, 8.8 Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.04 (dd, 1H, $J = 15.8$, 8.8 Hz), 2.86 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.59 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 2.55-2.40 (m, 1H), 1.94-1.10 (m, 17H), 1.05-0.78 (m, 8H), 0.86 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.70 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 201.5 (s), 142.2 (d), 136.7 (d), 135.9 (d), 133.9 (d), 47.2 (d), 45.5 (d), 43.7 (t), 40.8 (t), 40.3 (s), 35.2 (t), 32.5 (d), 32.4 (t), 28.3 (d), 26.1 (t), 23.9 (t), 23.2 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 20.4 (t), 15.2 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3022, 2951, 2865, 1666, 1650, 1480, 1454. **SMBR** (m/z , intensité relative) 358 (M^+ , 25), 315 (30), 287 ($[M-C_5H_{11}]^+$, 50), 137 (55), 105 (90), 81 (100). **SMHR** calculée pour $C_{25}H_{42}O$: 358.3235, trouvée: 358.3232.

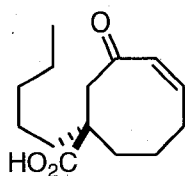
(3R)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-pentyl-7-(phénylsélanyl)cyclooctanone (258)



À 0 °C, du borohydrure de sodium (33 mg, 0.890 mmol) a été lentement ajouté à une suspension de diphényldisélénium (136 mg, 0.440 mmol) dans l'éthanol (0.9 mL) et le mélange résultant a été agité

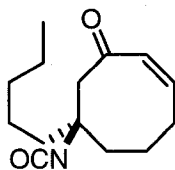
pendant 15 min (jusqu'à ce que la solution devienne limpide). Quelques gouttes d'une solution aqueuse 1 M de HCl ont été ajoutées jusqu'à ce que le mélange réactionnel ait un pH de 1-2. Une solution de l'énone **257** (208 mg, 0.580 mmol) dans un mélange d'éthanol et de THF (2.0 mL : 1.0 mL) a été lentement ajoutée et le mélange réactionnel a été agité pendant 30 min. Le mélange a ensuite été concentré sous pression réduite, dilué avec de l'eau et de l'éther éthylique et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases aqueuses ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (3 : 97 à 5 : 95). Une huile incolore (268 mg, 90%) a été obtenue. Diastéréoisomère majoritaire : $[\alpha]_D^{20} = +11.9$ ($c = 0.53$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59-7.56 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 5.32 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.93 (dd, 1H, $J = 16.0, 9.4$ Hz), 3.89 (tt, 1H, $J = 12.4, 3.3$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 16.3, 3.3$ Hz), 2.52 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 2.47 (dd, 1H, $J = 16.3, 12.4$ Hz), 2.16 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 2.04-1.55 (m, 9H), 1.36-1.03 (m, 11H), 0.99-0.69 (m, 7H), 0.85 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 0.67 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210.7 (s), 135.5 (d), 134.6 (d), 133.6 (d), 129.1 (d), 128.0 (d), 52.3 (t), 50.0 (t), 47.1 (d), 45.6 (s), 45.4 (d), 44.6 (t), 43.6 (t), 36.5 (d), 36.5 (t), 35.2 (t), 33.7 (t), 32.4 (d), 28.2 (d), 23.9 (t), 23.6 (t), 22.6 (q), 22.1 (t), 21.4 (q), 15.1 (q), 14.0 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3070, 2956, 2924, 2870, 1694, 1456. **SMBR** (m/z , intensité relative) 516 (M^+ , 70), 359 ($[\text{M-SeC}_6\text{H}_6]^+$, 20), 221 (35), 137 (65), 95 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{OSe}$: 516.2870, trouvée: 516.2875. Diastéréoisomère minoritaire : $[\alpha]_D^{20} = -29.6$ ($c = 0.57$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59-7.56 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 5.17 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.03 (dd, 1H, $J = 15.6, 8.8$ Hz), 3.86 (tt, 1H, $J = 12.2, 3.1$ Hz), 2.72 (dd, 1H, $J = 16.5, 3.1$ Hz), 2.62 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 2.51 (dd, 1H, $J = 16.5, 12.2$ Hz), 2.09 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.66-1.42 (m, 6H), 1.39-1.12 (m, 9H), 1.06-0.78 (m, 8H), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.69 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211.6 (s), 137.4 (d), 135.4 (d), 132.8 (d), 129.1 (d), 128.0 (d), 52.5 (t), 47.2 (d), 47.0 (t), 45.2 (d), 43.9 (s), 43.6 (t), 37.3 (d), 36.9 (t), 35.2 (t), 32.5 (d), 32.3 (t), 28.2 (d), 24.1 (t), 23.6 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 21.4 (t), 15.2 (q), 14.0 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3072, 2914, 2856, 1694, 1580. **SMBR** (m/z , intensité relative) 516 (M^+ , 80), 359 ($[\text{M-SeC}_6\text{H}_6]^+$, 30), 221 (40), 137 (65), 95 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{OSe}$: 516.2870, trouvée: 516.2875.

Acide (1*R*,4*Z*)-3-oxo-1-pentylcyclooct-4-ènecarboxylique (**259**)



De l'ozone a été bullé dans une solution de l'alcène **258** (124 mg, 0.240 mmol) dans le dichlorométhane (2.6 mL) à -78 °C pendant 25 min. Ensuite, de l'azote a ensuite été bullé pendant 5 min. Toujours à -78 °C, du sulfure de diméthyle (0.24 mL, 3.30 mmol) a été ajouté et agité en laissant la température lentement remonter à la température ambiante pendant 14 h. Le mélange réactionnel a ensuite été concentré sous pression réduite et le résidu a été dissous dans du *t*-butanol (1 mL) et du 2-méthyl-2 butène (0.5 mL, 4.70 mmol). Une solution de chlorite de sodium (86 mg, 0.960 mmol) et de phosphate dibasique de disodium heptahydraté (138 mg, 0.510 mmol) dans l'eau (1 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 5 h. Le mélange réactionnel a été ensuite concentré sous pression réduite, dilué avec une solution aqueuse 1 M de HCl (pH 1-2) et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (2 : 98). Un mélange de solide et d'huile a été obtenu (produit contaminé avec l'acide (-)-*p*-menthane-3-carboxylique⁴⁶ et a été utilisé tel quel. Une seule fois, le produit a été récupéré pur. $[\alpha]_D^{20} = +39.4$ ($c = 0.50$, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.49 (dt, 1H, $J = 12.1, 8.7$ Hz), 6.23 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 3.39 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 2.98-2.75 (m, 1H), 2.70 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 2.64-2.41 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 5H), 1.35-1.07 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200.6 (s), 181.4 (s), 142.9 (d), 136.5 (d), 45.7 (t), 42.6 (s), 38.6 (t), 31.9 (t), 31.3 (t), 26.0 (t), 23.8 (t), 23.7 (t), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3386-3099, 3024, 2927, 2856, 1694, 1642. **SMBR** (m/z , intensité relative) 238 (M^+ , 5), 220 ($[M-H_2O]^+$, 20), 193 ($[M-CHO_2]^+$, 20), 165 (20), 139 (30), 123 (60), 95 (90), 81 (100). **SMHR** calculée pour C₁₄H₂₂O₃: 238.1569, trouvée: 238.1563.

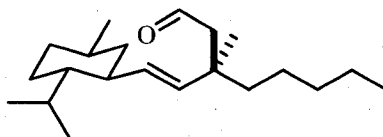
(7R,2Z)-7-Isocyanato-7-pentylcyclooct-2-énone (260)



L'azoture de diphenylphosphoryle (23 μ L, 0.110 mmol) a été ajouté à une solution de l'acide carboxylique **259** (21.8 mg, 0.110 mmol) et de triéthylamine (15 μ L, 0.110 mmol) dans le toluène (0.6

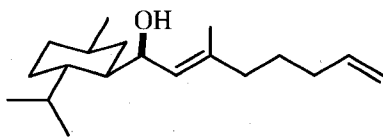
mL) pour être ensuite porté à reflux pendant 100 min. Une solution aqueuse saturée en NH_4Cl a été ajoutée au mélange réactionnel, puis le mélange a été extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (2 : 98 à 5 : 95). Une huile incolore (13.3 mg, 62%) a été obtenue. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +15.1$ ($c = 1.01$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.53 (dt, 1H, $J = 12.1, 8.8$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 3.04 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 2.92 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 2.71 (dddd, 1H, $J = 14.3, 14.3, 7.2, 7.2$ Hz), 2.61 (dddd, 1H, $J = 14.3, 14.3, 7.2, 7.2$ Hz), 1.87-1.23 (m, 12H), 0.90 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.1 (s), 142.8 (d), 136.3 (d), 120.2 (s), 60.7 (s), 53.6 (t), 41.7 (t), 34.4 (t), 31.7 (t), 25.6 (t), 23.1 (t), 22.5 (t), 20.0 (t), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3026, 2940, 2862, 2258, 1660. **SMBR** (m/z , intensité relative) 235 (M^+ , 5), 192 ($[\text{M}-\text{NCOH}]^+$, 25), 164 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_{11}]^+$, 35), 120 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 235.1572, trouvée: 235.1568.

(3R)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-méthyloctanal (261)



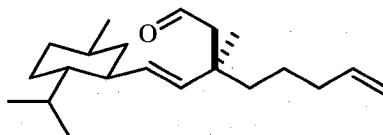
Dans un tube scellé, une solution de l'alcool **167** (51 mg, 0.180 mmol), du 1-(vinyloxy)butane (0.12 mL, 0.900 mmol) et de l'acétate de mercure (6 mg, 0.020 mmol) a été chauffée à 130-135 °C pendant 23 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dilué avec de la saumure et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (3 : 97). Une huile incolore (29 mg, 52%) a été obtenue. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -81.4$ ($c = 0.66$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.69 (t, 1H, $J = 3.1$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 5.13 (dd, 1H, $J = 15.4, 9.1$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 14.7, 3.1$ Hz), 2.24 (dd, 1H, $J = 14.7, 3.1$ Hz), 1.95-1.52 (m, 6H), 1.45-1.20 (m, 7H), 1.09 (s, 3H), 1.08-0.76 (m, 8H), 0.86 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 2958, 2869, 2724, 1726, 1456, 1384, 975. **SMBR** (m/z , intensité relative) 306 (M^+ , 10), 262 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$, 45), 219 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}$: 306.2922, trouvée: 306.2929.

(1R,2E)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)-3-méthylocta-2,7-diène-1-ol (262)



Préparé comme **208**. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse a permis de déterminer un e.d. > 99%. $[\alpha]_D^{20} = -18.9$ ($c = 0.55$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.76 (ddt, 1H, $J = 16.9$, 10.4, 6.6 Hz), 5.28 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 4.96 (dd, 1H, $J = 16.9$, 1.7 Hz), 4.91 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.54 (dd, 1H, $J = 9.9$, 4.1 Hz), 2.02-1.89 (m, 5H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.69-1.41 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.35-1.22 (m, 1H), 0.99-0.66 (m, 5H), 0.86 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 0.79 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.75 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.0 (s), 138.5 (d), 123.6 (d), 114.5 (t), 67.6 (d), 44.5 (d), 44.1 (d), 39.3 (t), 35.2 (t), 34.0 (t), 33.1 (t), 32.6 (d), 26.9 (t), 26.3 (d), 24.1 (t), 22.8 (q), 21.5 (q), 16.3 (q), 15.2 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3567-3276, 2966, 2843, 1708, 1447. **SMBR** (m/z , intensité relative) 278 (M^+ , 5), 235 (5), 209 (5), 184 (10), 139 (90), 83 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}$: 278.2610, trouvée: 278.2615.

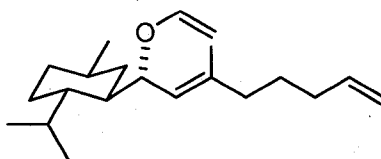
(3R)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-méthyl-oct-7-éanal (263)



Dans un tube scellé, une solution de l'alcool **262** (214 mg, 0.770 mmol), du 1-(vinyloxy)butane (0.50 mL, 3.90 mmol) et de l'acétate de mercure (38 mg, 0.120 mmol) a été chauffée à 130-135 °C pendant 23 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dilué avec de la saumure et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et d'hexanes (0 : 100 à 10 : 90). Une huile incolore (81 mg, 35%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -98.3$ ($c = 0.24$, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.68 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 5.76 (ddt, 1H, $J = 16.8$, 10.1, 6.6 Hz), 5.38 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.13 (dd, 1H, $J = 15.8$, 9.1 Hz), 4.98 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.94 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 14.9$, 2.8 Hz), 2.23 (dd, 1H, $J = 14.9$, 3.6 Hz), 2.00 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.89-1.50 (m, 5H), 1.38-1.27 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.97-0.77 (m, 4H), 0.85 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.67 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.9 (d), 138.6 (d), 135.7 (d), 134.1 (d), 114.6 (t), 53.8 (t), 47.2 (d), 45.2 (d), 43.6 (t), 41.6 (t), 38.0 (s), 35.1 (t), 34.1 (t), 32.5 (d), 28.2 (d), 24.1 (q), 23.9 (t), 23.2 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3081, 2953, 2922, 2878, 2732, 1726,

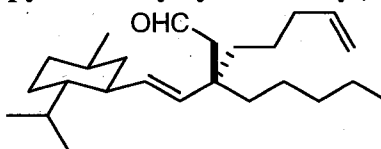
1642, 1461, 1390. **SMBR** (m/z , intensité relative) 304 (M^+ , 5), 260 ($[M-C_2H_4O]^+$, 15), 235 (20), 217 (60), 95 (100). **SMHR** calculée pour $C_{21}H_{36}O$: 304.2766, trouvée: 304.2775.

(1S,2R,4R)-1-Isopropyl-4-méthyl-2-((1S,2E)-3-méthyl-1-(vinyloxy)octa-2,7-diényl)cyclohexane (264)



Intermédiaire obtenu lors de la formation de **209** sous forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20} = -37.9$ ($c = 1.55$, $CHCl_3$). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.30 (dd, 1H, $J = 14.3, 6.6$ Hz), 5.81 (ddt, 1H, $J = 17.3, 10.5, 7.0$ Hz), 5.23 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 5.04 (dd, 1H, $J = 17.3, 1.7$ Hz), 4.96 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 4.15 (dd, 1H, $J = 14.3, 1.1$ Hz), 3.91 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.1$ Hz), 2.06-2.00 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), 1.03-0.83 (m, 4H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 151.2 (d), 138.7 (d), 137.0 (s), 125.1 (d), 114.6 (t), 87.3 (t), 75.4 (d), 44.5 (d), 43.0 (d), 39.0 (t), 35.1 (t), 35.1 (t), 33.1 (t), 32.9 (d), 26.9 (t), 26.3 (d), 24.2 (t), 22.8 (q), 21.6 (q), 16.5 (q), 15.5 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3117, 3081, 2958, 2927, 2865, 1633, 1598, 1456, 1386, 1368, 1200, 1180. **SMBR** (m/z , intensité relative) 304 (M^+ , 1), 261 ($[M-C_2H_3O]^+$, 30), 239 (10), 83 (100). **SMHR** calculée pour $C_{21}H_{36}O$: 304.2766, trouvée: 304.2772.

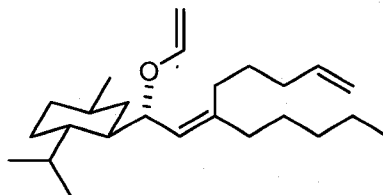
(3S)-3-((1E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohex-1-yl)vinyl)-3-pentyloct-7-éнал (265)



Dans un tube scellé, une solution de l'alcool **253** (68 mg, 0.200 mmol), du 1-(vinyloxy)butane (0.18 mL, 1.39 mmol) et de l'acétate de mercure (6.7 mg, 0.021 mmol) a été chauffée à 130-135 °C pendant 40 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dilué avec de la saumure et extrait trois fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et hexanes (2 : 98). Une huile incolore (60 mg, 84%) a été obtenue. $[\alpha]_D^{20} = -40.0$ ($c = 0.63$, $CHCl_3$). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.71 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz), 5.77 (ddt, 1H, $J = 17.0, 9.4, 6.6$ Hz),

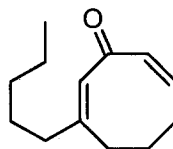
5.30 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 5.09 (dd, 1H, $J = 15.7, 9.4$ Hz), 4.99 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.94 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 2.32 (dd, 2H, $J = 3.0, 1.4$ Hz), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.94-1.66 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.43-1.17 (m, 13H), 1.01-0.78 (m, 8H), 0.86 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 204.2 (d), 138.6 (d), 135.8 (d), 134.4 (d), 114.7 (t), 50.1 (t), 47.2 (d), 45.5 (d), 43.7 (t), 40.9 (s), 37.8 (t), 37.6 (t), 35.2 (t), 34.2 (t), 32.5 (d), 32.4 (t), 28.3 (d), 23.9 (t), 23.1 (t), 22.8 (t), 22.6 (q), 21.4 (q), 15.1 (q), 14.0 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3078, 2954, 2856, 2728, 1726, 1714, 1462 1454. **SMBR** (m/z , intensité relative) 360 (M^+ , 5), 316 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$, 25), 273 (65), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}$: 360.3392, trouvée: 360.3394.

(1S,2R,4R)-1-Isopropyl-4-méthyl-2-((1S,2Z)-3-pentyl-1-(vinyl-1-oxy)octa-2,7-diényl)cyclohexane (266)



Intermédiaire obtenu lors de la formation de **254** sous forme d'une huile incolore. $[\alpha]_D^{20} = -21.8$ ($c = 0.57$, CHCl_3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.28 (dd, 1H, $J = 13.9, 6.2$ Hz), 5.81 (ddt, 1H, $J = 17.1, 10.2, 7.0$ Hz), 5.21 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.02 (dd, 1H, $J = 17.1, 1.7$ Hz), 4.97 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.19 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 3.91 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 2.10-2.00 (m, 6H), 1.75-1.64 (m, 3H), 1.54-1.22 (m, 12H), 1.04-0.83 (m, 6H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.3 (d), 141.7. (s), 138.4 (d), 125.1 (d), 114.9 (t), 87.6 (t), 75.3 (d), 45.0 (d), 43.0 (d), 36.3 (t), 35.1 (t), 35.0 (t), 34.1 (t), 33.0 (d), 31.5 (t), 30.1 (t), 27.7 (t), 27.5 (t), 26.3 (d), 24.3 (t), 22.8 (q), 22.6 (t), 21.6 (q), 15.6 (q), 14.1 (q). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3118, 3078, 2956, 2862, 1634, 1605, 1456, 1194. **SMBR** (m/z , intensité relative) 360 (M^+ , 1), 317 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 20), 109 (90), 95 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}$: 360.3392, trouvée: 360.3394.

(2Z,7Z)-3-Pentylcycloocta-2,7-diénone (267)



Produit secondaire obtenu dans certaines conditions de réarrangement de Curtius lors de la formation de **260** sous forme d'une huile incolore. Les données spectrales correspondent à celles de la littérature.⁸⁵

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.39-6.26 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.43 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.35 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.17 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.76 (quint, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.61-1.44 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 4H), 0.89 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz). **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3024, 2956, 2934, 2860, 1634, 1612, 1462. **SMBR** (m/z , intensité relative) 192 (M^+ , 30), 164 (15), 135 (15), 121 (25), 81 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_1$: 192.1514, trouvée: 192.1519.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Pour une revue sur les alkylations allyliques catalysée par la palladium, voir: (a) Tsuji, J. *Palladium reagents and catalyst: new Perspectives for the 21st Century*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: West Sussex, England, 2004. (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (c) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1. (d) Van Vranken, D. L.; Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (d) Tsuji, J. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4361.
- ² (a) Graening, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17192. (b) Takeuchi, R.; Kashio, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8647.
- ³ Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1469.
- ⁴ Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581.
- ⁵ Trost, B. M.; Fraïsse, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059.
- ⁶ Pour l'effet de mémoire (« memory effect »), voir : (a) Fristrup, P.; Jensen, T.; Hoppe, J.; Norrby, P.-O. *Chem.—Eur. J.* **2006**, *12*, 5352. (b) Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681.
- ⁷ (a) Hou, X.-L.; Sun, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4399. (b) You, S.-L.; Zhu, X.-Z.; Luo, Y.-M.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7471. (c) Hilgraf, R.; Pfaltz, A. *Synlett* **1999**, 1814. (d) Gläser, B.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 53. (e) Prétôt, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 323.
- ⁸ Pour une régiosélectivité contrôlée par un substituant (contrôle électronique ou pontant), voir : (a) Krafft, M. E.; Sugiura, M.; Abboud, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9174. (b) Tsuji, J.; Yuhara, M.; Minato, M.; Yamada, H.; Sato, F.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 343. (c) Cuvigny, T.; Julia, M.; Rolando, C. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 395. (d) Tsuji, J.; Ueno, H.; Kobayashi, Y.; Okumoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2573.
- ⁹ Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 630.
- ¹⁰ (a) Maezaki, N.; Hirose, Y.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2177. (b) Maezaki, N.; Yano, M.; Hirose, Y.; Itoh, Y.; Tanaka, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10361.
- ¹¹ (a) Horino, Y.; Naito, M.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3113. (b) Glasër, B.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 53.

- ¹² (a) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174. (b) Sato, Y.; Yoshino, T.; Mori, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5753. (c) Uenishi, J.; Muraoka, H.; Nameki, M.; Hata, N. *Synthesis* **2004**, 1343. (d) Ozawa, F.; Okamoto, H.; Kawagishi, S.; Yamamoto, S.; Minami, T.; Yoshifuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968. (e) Tamaru, Y.; Horino, Y.; Araki, M.; Tanaka, S.; Kimura, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5705. (f) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y.; Sugiura, T.; Takahashi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523. (g) Godleski, S. A.; Valpey, R. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 381.
- ¹³ Pour une revue, voir: (a) Tunge, J. A.; Burger, E. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715. (b) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140. Pour des exemples, voir: (c) You, S.-L.; Dai, L.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5246. (d) McFadden, R. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7738. (e) Braun, M.; Meier, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6952. (f) Trost, B. M.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846. (g) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044. (h) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113. (i) Tsuji, J. Yamada, T.; Minami, I.; Yuhara, M.; Nisar, M.; Shimizu, I. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988.
- ¹⁴ Pour une revue, voir : (a) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747. (b) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813. (c) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (d) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1.
- ¹⁵ Fleming, I. Thermal pericyclic reactions. In *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons: Bristol, Great Britain, 1976, pp 86-181.
- ¹⁶ (a) Hiersemann, M.; Abraham, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1461. (b) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3785. (c) Lutz, R. P. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205.
- ¹⁷ Pour une revue, voir: (a) Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939. (b) Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423. (c) Ziegler, F. E. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 741.
- ¹⁸ Wilson, S. R.; Price, M. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722.
- ¹⁹ Echavarren, A. M.; de Mendoza, J.; Prados, P.; Zapata, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6421.
- ²⁰ Williams, D. R.; Brugel, T. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1023.
- ²¹ (a) Jones, G. B.; Huber, R. S.; Chau, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 369. (b) Huber, R. S.; Jones, G. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5778.
- ²² Das, B.; Majhi, A.; Ravinder Reddy, K.; Venkateswarlu, K. *J. Mol. Cat. A : Chemical* **2007**, *263*, 273.
- ²³ Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7619.

- 24 Srikrishna, A.; Nagaraju, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 311.
- 25 Ng, F. W.; Lin, H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9812.
- 26 He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- 27 Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.
- 28 Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.
- 29 Paquette, L. A.; Sun, L.-Q.; Friedrich, D.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8438.
- 30 Pour catalyse avec Cr, voir : (a) Takanami, T.; Hayashi, M.; Iso, K.; Nakamoto, H.; Suda, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9467. Pour catalyse avec Al, voir : (b) Nonoshita, K.; Banno, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316. Pour catalyse avec Pd, voir : (c) van der Baan, J. L.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6267.
- 31 (a) Wei, X.; Lorenz, J. C.; Kapadia, S.; Saha, A.; Haddad, N.; Busacca, C. A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4250. (b) McKeon, J. E.; Fitton, P.; Griswold, A. A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 227. (c) McKeon, J. E.; Fitton, P. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 233.
- 32 (a) Tokuyama, H.; Makido, T.; Ueda, T.; Fukuyama, T. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 869. (b) Srikrishna, A.; Yelamagad, C. V.; Kumar, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2877. (c) Takahashi, T.; Kitamura, K.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4695. (d) Boeckman Jr., R. K.; Ko, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1033. (e) Watanabe, W. H.; Conlon, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2828.
- 33 Okimoto, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1590.
- 34 Shi, X.; Attygalle, A. B.; Meinwald, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8711.
- 35 Tursch, B.; Braekman, J. C.; Daloze, D.; Hootele, C.; Losman, D.; Karlsson, R.; Pasteels, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 201.
- 36 Hart, N. K.; Johns, S. R.; Lamberton, J. A. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 561.
- 37 Pour ses synthèses racémiques et énantiosélectives, voir : (a) King, A. G.; Meinwald, J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1105. (b) Mechelke, M. F.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4339. (c) Murahashi, S.-I.; Sun, J.; Kurosawa, H.; Imada, Y. *Heterocycles* **2000**, *52*, 557.
- 38 Itoh, T.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2469.
- 39 Tursch, B.; Chome, C.; Braekman, J. C.; Daloze, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1973**, *82*, 699.
- 40 Laurent, P.; Lebrun, B.; Braekman, J.-C.; Daloze, D.; Pasteels, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3403.
- 41 Roy, Stéphanie, *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, 2007, 338 pages.
- 42 Spino, C.; Tremblay, M.-C.; Godbout, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2801.

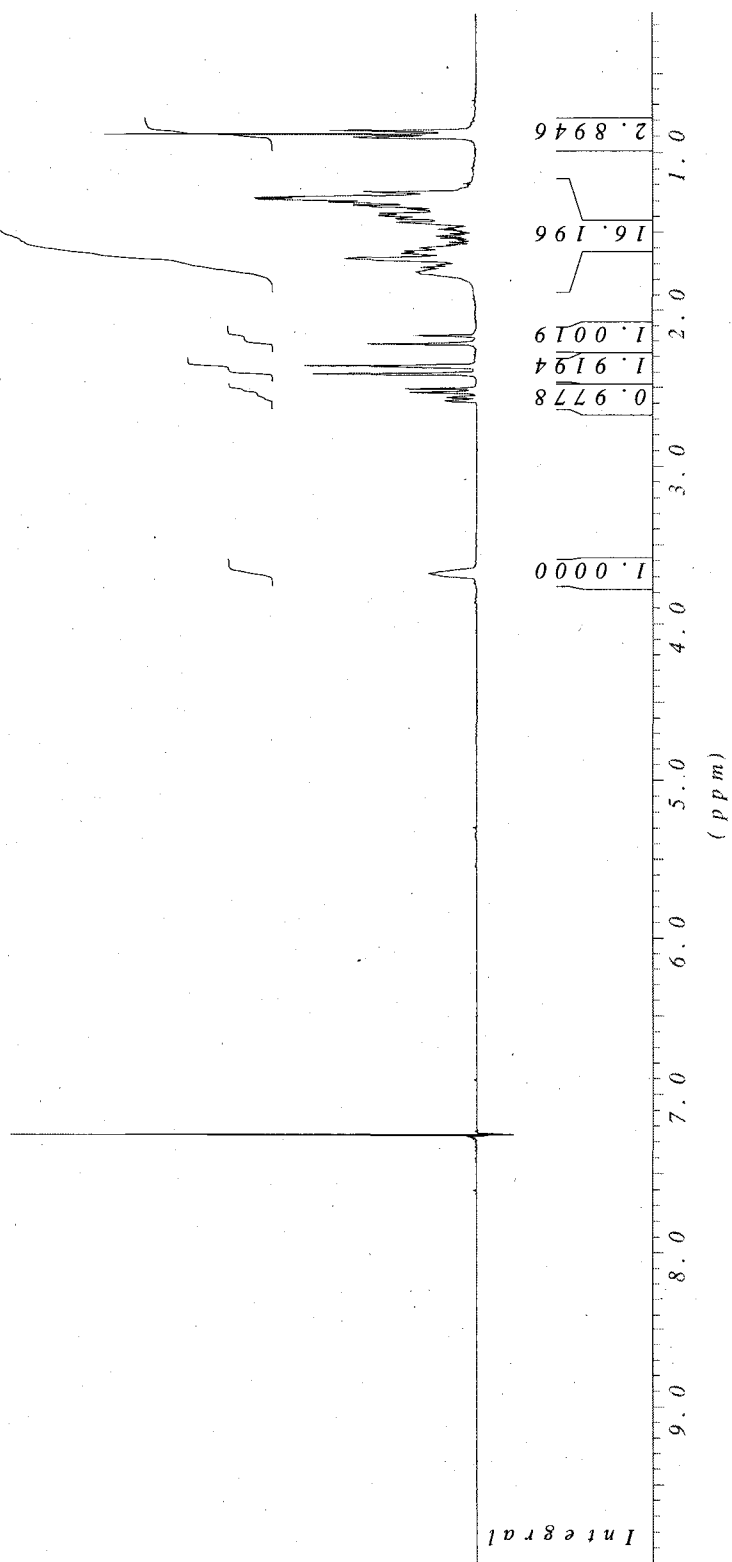
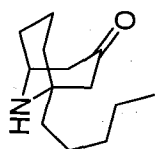
- 43 Pour la synthèse de (+)-aspidofractinine, voir : (a) Gagnon, D. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 2008. Pour la synthèse de la (+)-pumiliotoxine, la (+)-lentiginosine et la (+)-coniine, voir : (b) Lauzon, S.; Tremblay, F.; Gagnon, D.; Godbout, C.; Chabot, C.; Mercier-Shanks, C.; Perreault, S.; DeSève, H.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6239.
- 44 (a) Spino, C.; Godbout, C.; Beaulieu, C.; Harter, M.; Mwene-Mbeja, T. M.; Boisvert, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13319. (b) Spino, C.; Beaulieu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1930.
- 45 (a) Spino, C.; Granger, M.-C.; Tremblay, M.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4735. (b) Spino, C.; Granger, M.-C.; Boisvert, L.; Beaulieu, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4183.
- 46 Spino, C.; Godbout, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12106.
- 47 Gagnon, D.; Lauzon, S.; Godbout, C.; Spino, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769.
- 48 Roy, S.; Spino, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 939.
- 49 Spino, C.; Boisvert, L.; Douville, J.; Roy, S.; Lauzon, S.; Minville, J.; Gagnon, D.; Beaumier, F.; Chabot, C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5336.
- 50 (a) Yue, C.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4211. (b) Gnecco Medina, D. H.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron* **1983**, *24*, 2099.
- 51 Spino, C.; Joly, M.-A.; Godbout, C.; Arbour, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6118.
- 52 Godbout, C. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, 2005, 230 pages.
- 53 Gagnon, D.; Lauzon, S.; Godbout, C.; Spino, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769.
- 54 Mulvaney, J. E.; Folk, T. L.; Newton, D. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1674.
- 55 (a) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Subrahmanyam, C.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6075. (b) Brown, H. C.; Subrahmanyam, C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Bowman, D. H.; Misumi, S.; Unni, M. K.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6068. (c) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5786. (d) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370.
- 56 (a) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*; Elsevier Academic Press: Burlington, MA, 2005, pp 400-401.
- 57 Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *50*, 7257.
- 58 Kosugi, H.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Kanna, H.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 935.
- 59 (a) Forgione, P.; Fallis, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 11. (b) Wong, T.; Tjepkema, M. W.; Audrain, H.; Wilson, P. D.; Fallis, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 755.

- 60 Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835.
- 61 (a) Lipshutz, B. H. Organocopper Chemistry. In *Organometallics in Synthesis A Manual*, 2^{ème} éd.; Schlosser, M. Éd.; Wiley: West Sussex, England, 2002. (b) Negishi, E.-I.; Ma, S.; Amanfu, J.; Copéret, C.; Miller, J. A.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5919. (c) Sato, F.; Jinbo, T.; Sato, M. *Synthesis*, **1981**, 871.
- 62 (a) Negishi, E.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233. (b) Negishi, E.-I. *Dalton Trans.* **2005**, 827. (c) Negishi, E.-I.; Kondakov, D. Y. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 417.
- 63 Barbero, A.; Pulido, F. J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 913.
- 64 Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897.
- 65 (a) Beaulieu, P.; Ogilvie, W. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8883. (b) Fehr, C.; Galindo, J. *Angew. Chem., Int. Éd.* **2000**, *39*, 569.
- 66 Dell, C. P.; Khan, K. M.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 341.
- 67 Kimel, W.; Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1992.
- 68 M.-Mbeja, T. M. *Mémoire*, Université de Sherbrooke, 2003, 80 pages.
- 69 Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.
- 70 Srikrishna, A.; Nagaraju, S.; Venkateswarlu, S.; Hiremath, U. S.; Reddy, T. J.; Venugopalan, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2069.
- 71 (a) Srikrishna, A.; Nagaraju, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 311.
- 72 Jacobi, P. A.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9307.
- 73 Negishi, E.-I.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336.
- 74 (a) Negishi, E.-I. *Dalton Trans.* **2005**, 827. (b) Kondakov, D. Y.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771.
- 75 (a) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Éd.* **2000**, *39*, 2073. (b) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
- 76 Pour la formation de carbocycles à 8 membres, voir : a) Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3705. b) Takao, K.-I.; Watanabe, G.; Yasui, H.; Tadano, K.-I. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2941. c) Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4094. d) Paquette, L. A.; Schloss, J. D.; Efremov, I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Méndez-Andino, J.; Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*,

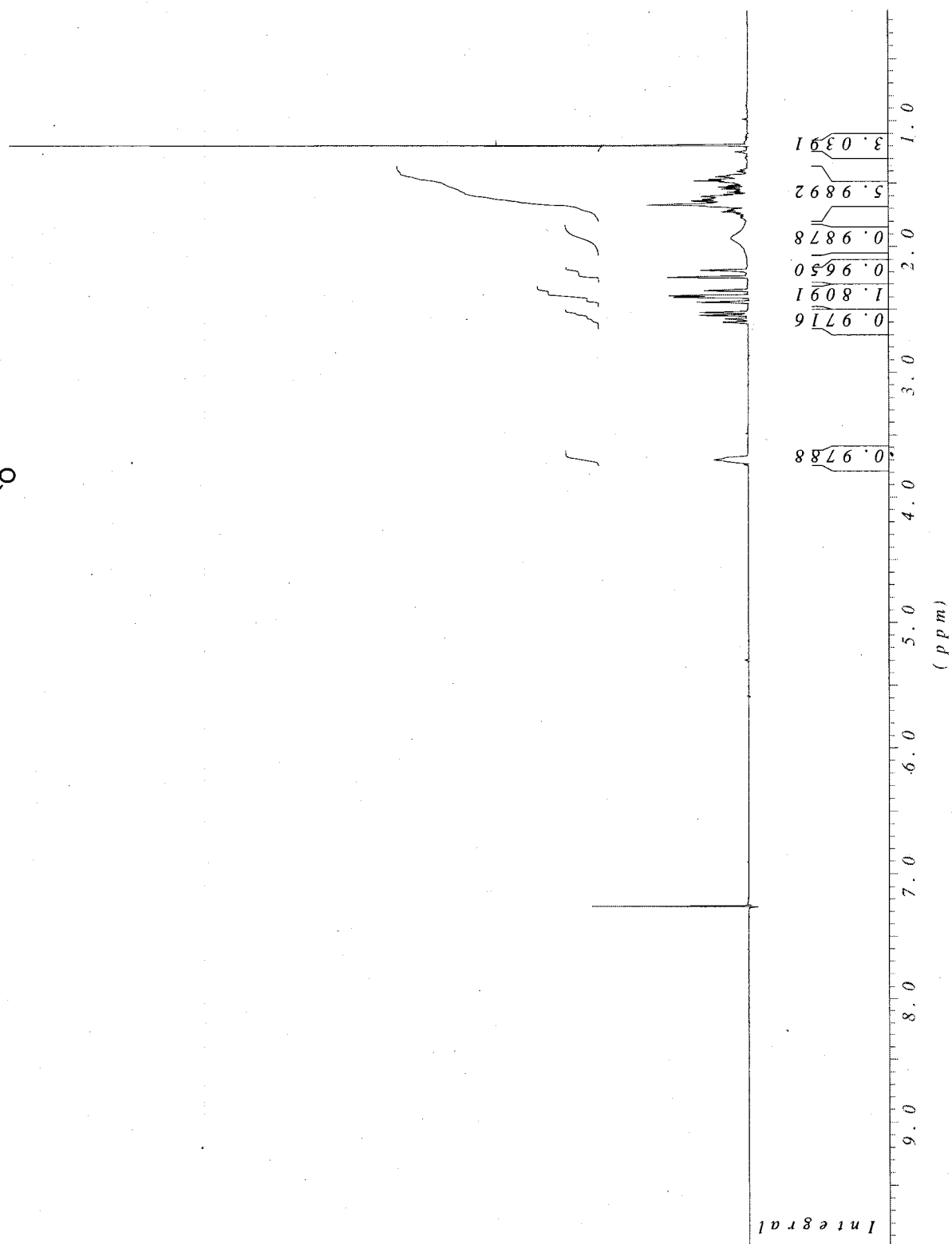
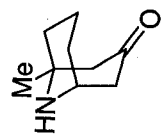
-
1259. e) Rodríguez, J. R.; Castedo, L. Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3209. f) Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2108.
- 77 Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783.
- 78 Shepherd, D. A.; Donia, R. A.; Campbell, J. A.; Johnson, B. A.; Holysz, R. P.; Slomp Jr., G.; Stafford, J. E.; Pederson, R. L.; Ott, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1213.
- 79 Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K. *Synthesis* **1980**, 10, 807.
- 80 Kürti, L.; Czako, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Elsevier Academic Press : Burlington, MA, 2005, pp 116-117.
- 81 Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203.
- 82 Spino, C.; Joly, M.-A.; Godbout, C.; Arbour, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6118.
- 83 Schlessinger, R. H.; Li, Y.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3301.
- 84 (a) Jiang, W.; Wanner, J. Lee, R. J.; Bounaud, P.-Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5288. (b) Ueki, M.; Nishigaki, N.; Aoki, H.; Tsurusaki, T.; Katoh, T. *Chem. Lett.* **1993**, 721. (c) Ueki, M.; Amemiya, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6617.
- 85 Hill, R. K.; Renbaum, L. A. *Tetrahedron* **1982**, 38, 1959.
- 86 Benalil, A.; Roby, P.; Carboni, B.; Vaultier, M. *Synthesis* **1991**, 787.
- 87 Duggan, M. E.; Imagire, J. S. *Synthesis* **1989**, 131.
- 88 (a) Yue, C.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4211. (b) Davison, E. C.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9047.
- 89 Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17.

ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

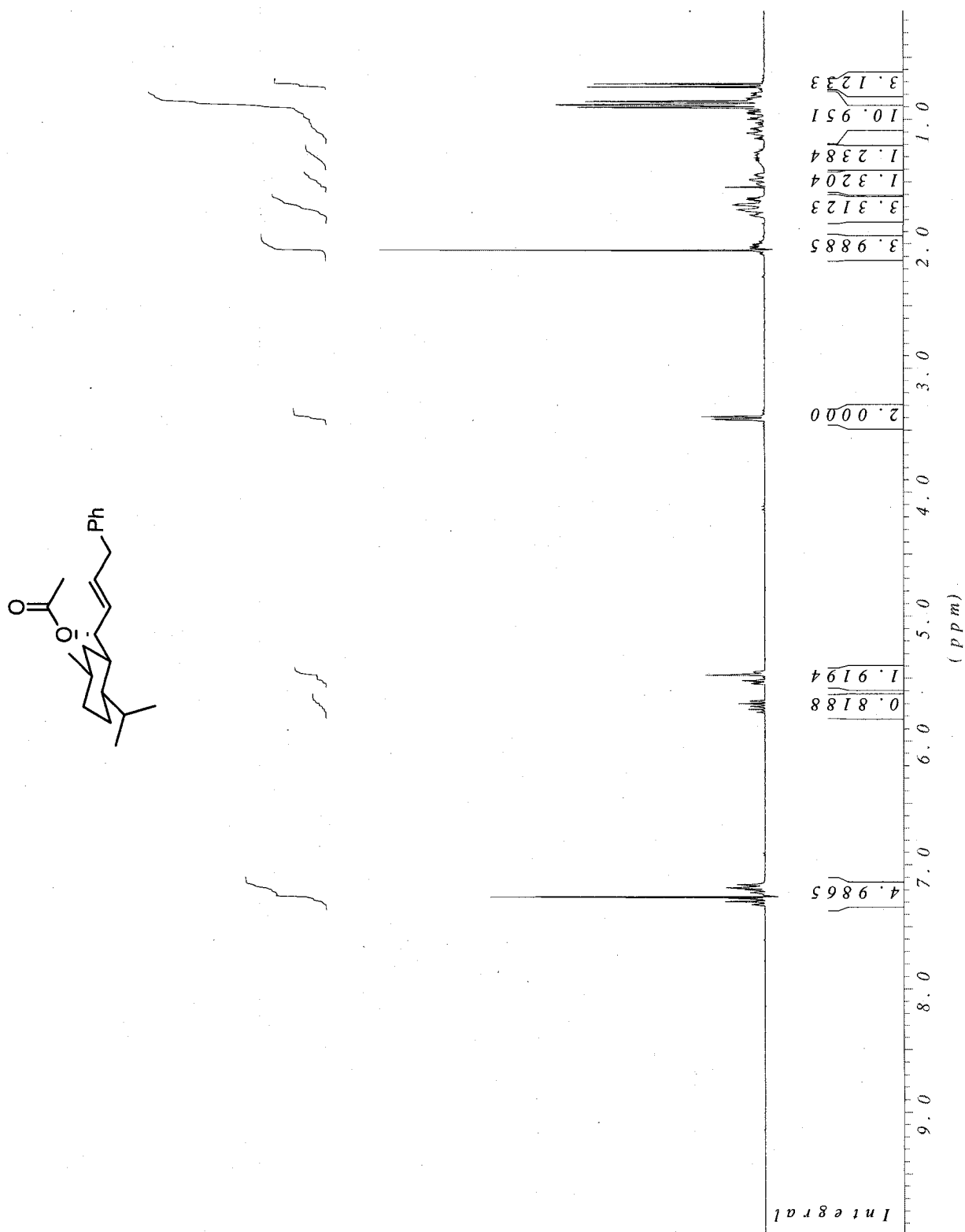
(-)-Adaline (81)



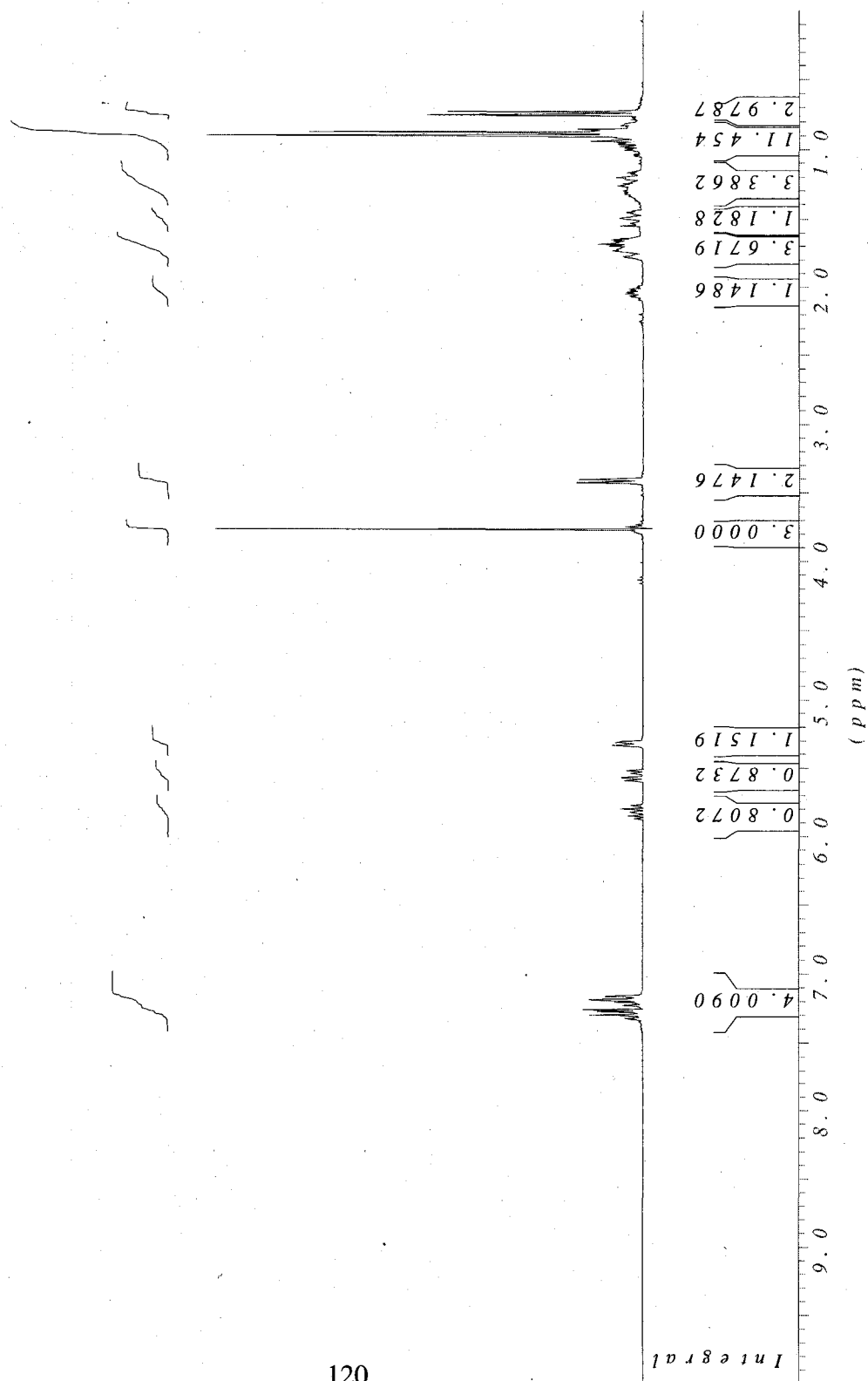
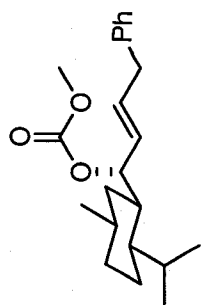
(+)-Euphoccinine (82)



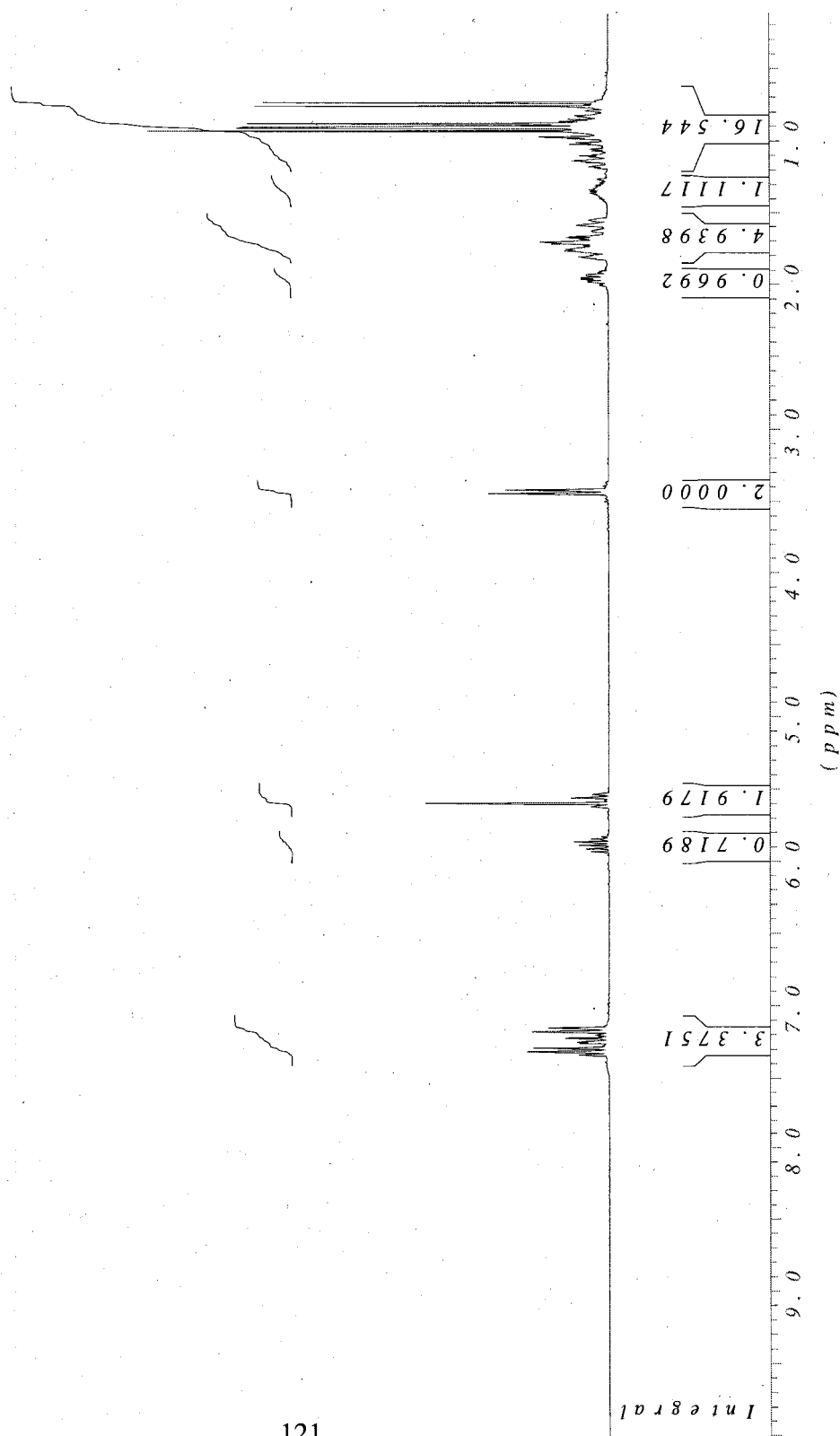
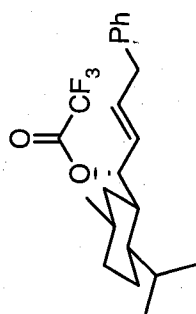
Acétate de (*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-4-phénylbut-2-énil (130)



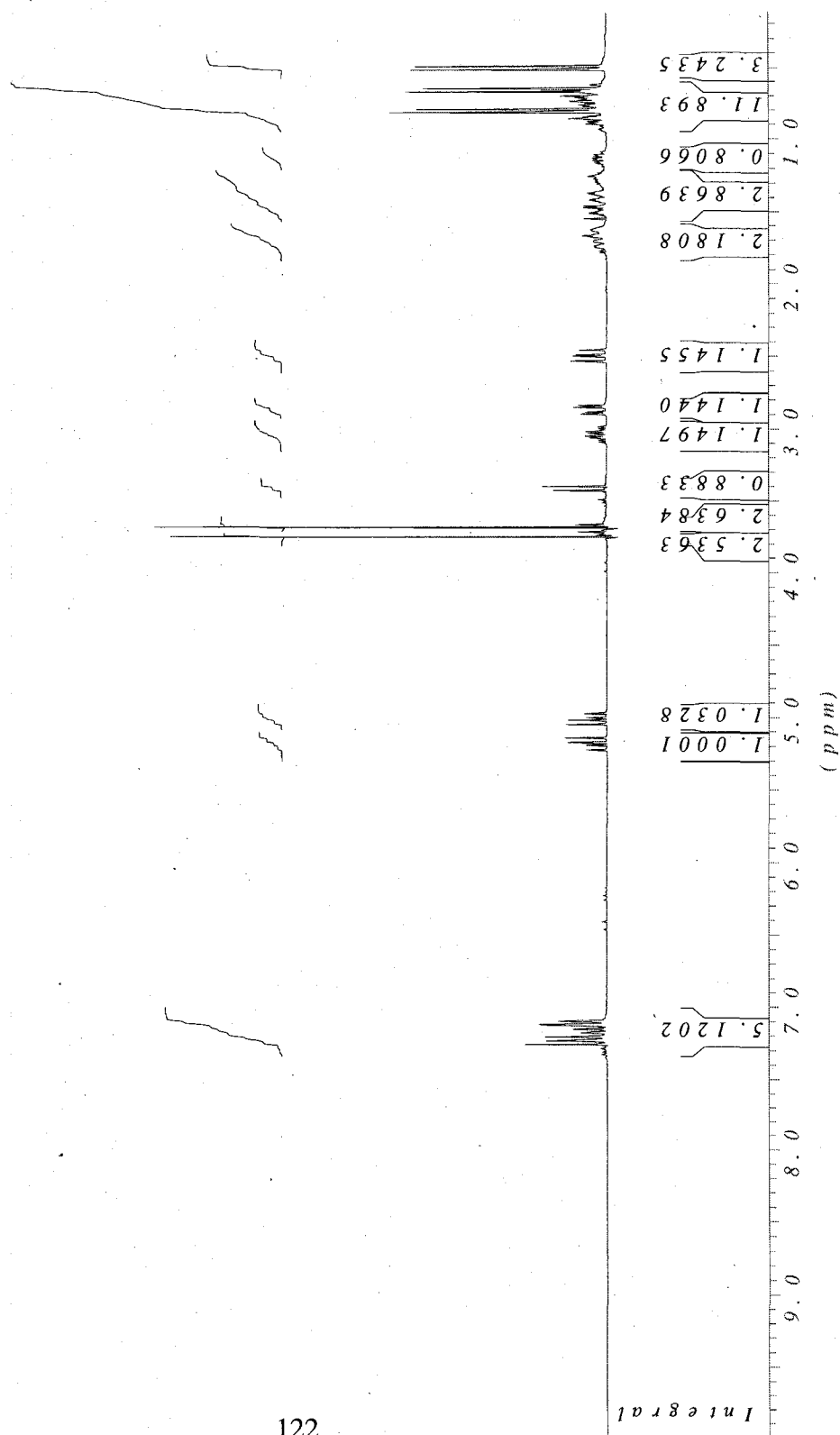
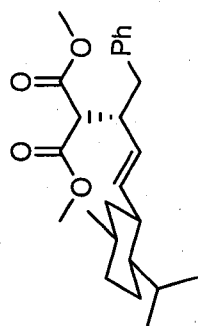
(*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-4-phénylbut-2-ényl carbonate de méthyle
(131)



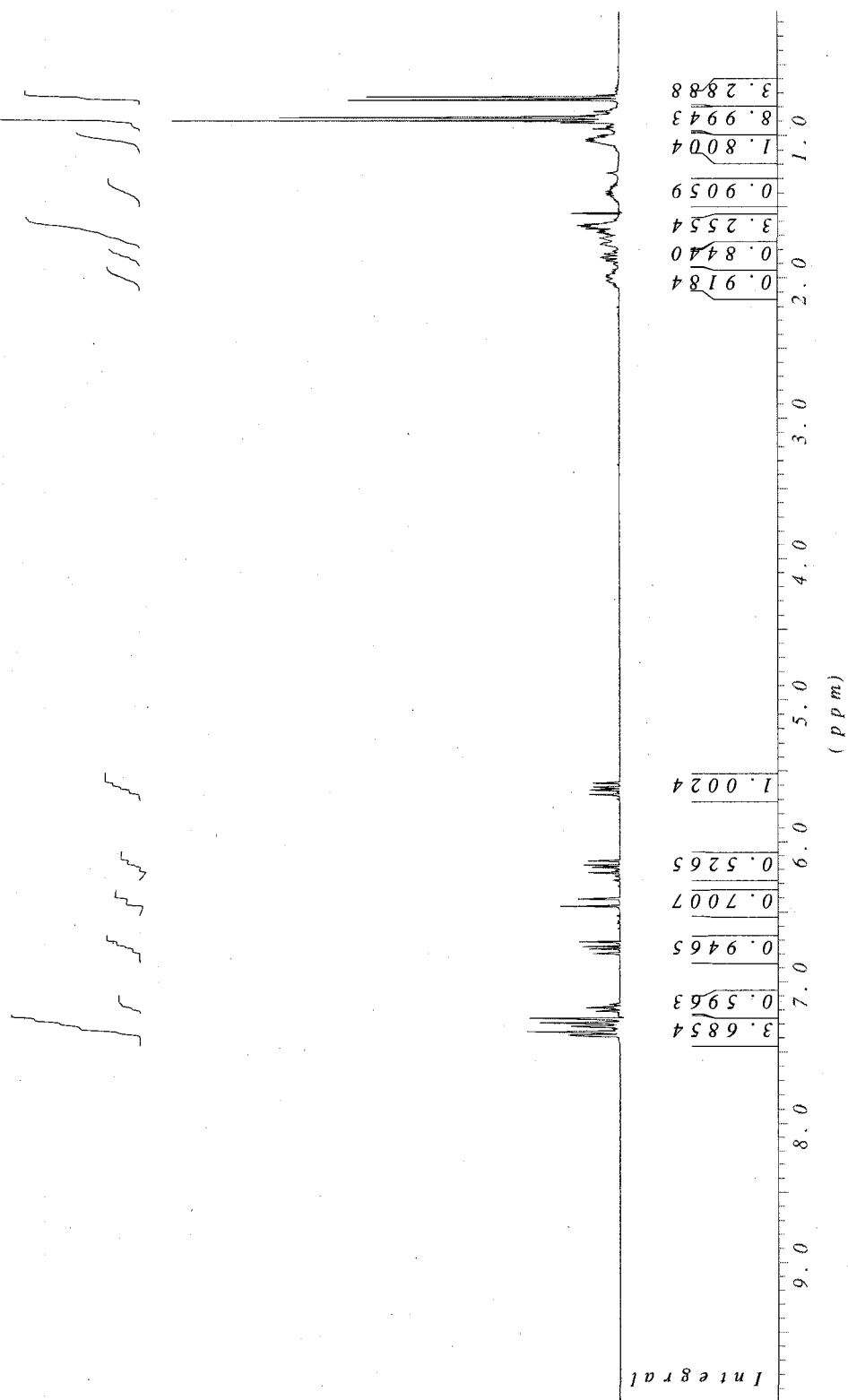
2,2,2-Trifluoroacétate de (*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-4-phénylbut-2-ényl
(132)



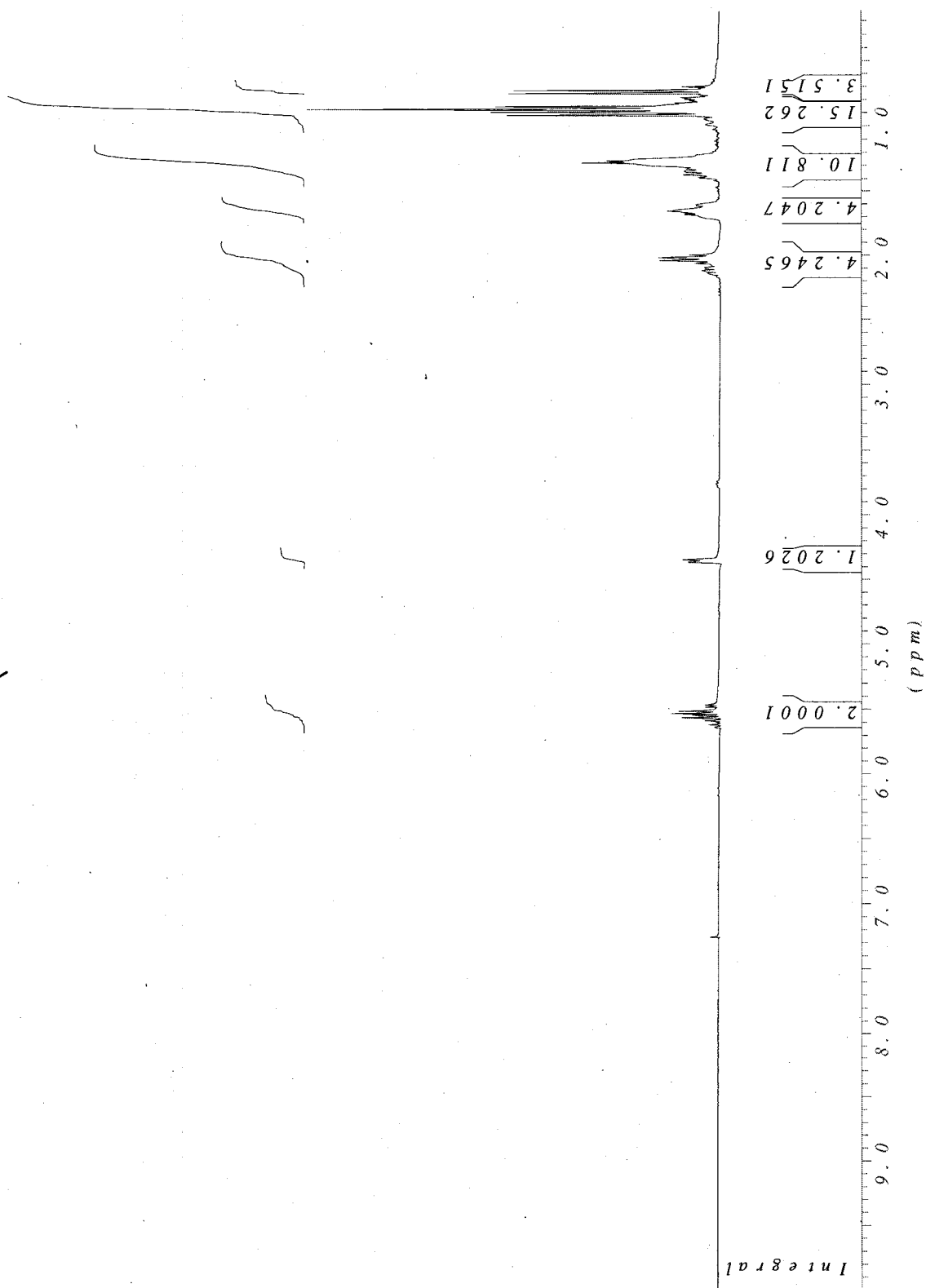
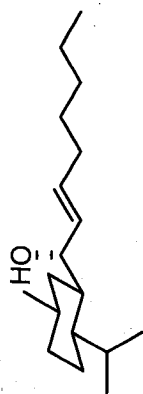
Malonate de diméthyl 2-((*R,E*)-4-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-1-phénylbut-3-én-2-yl) (134)



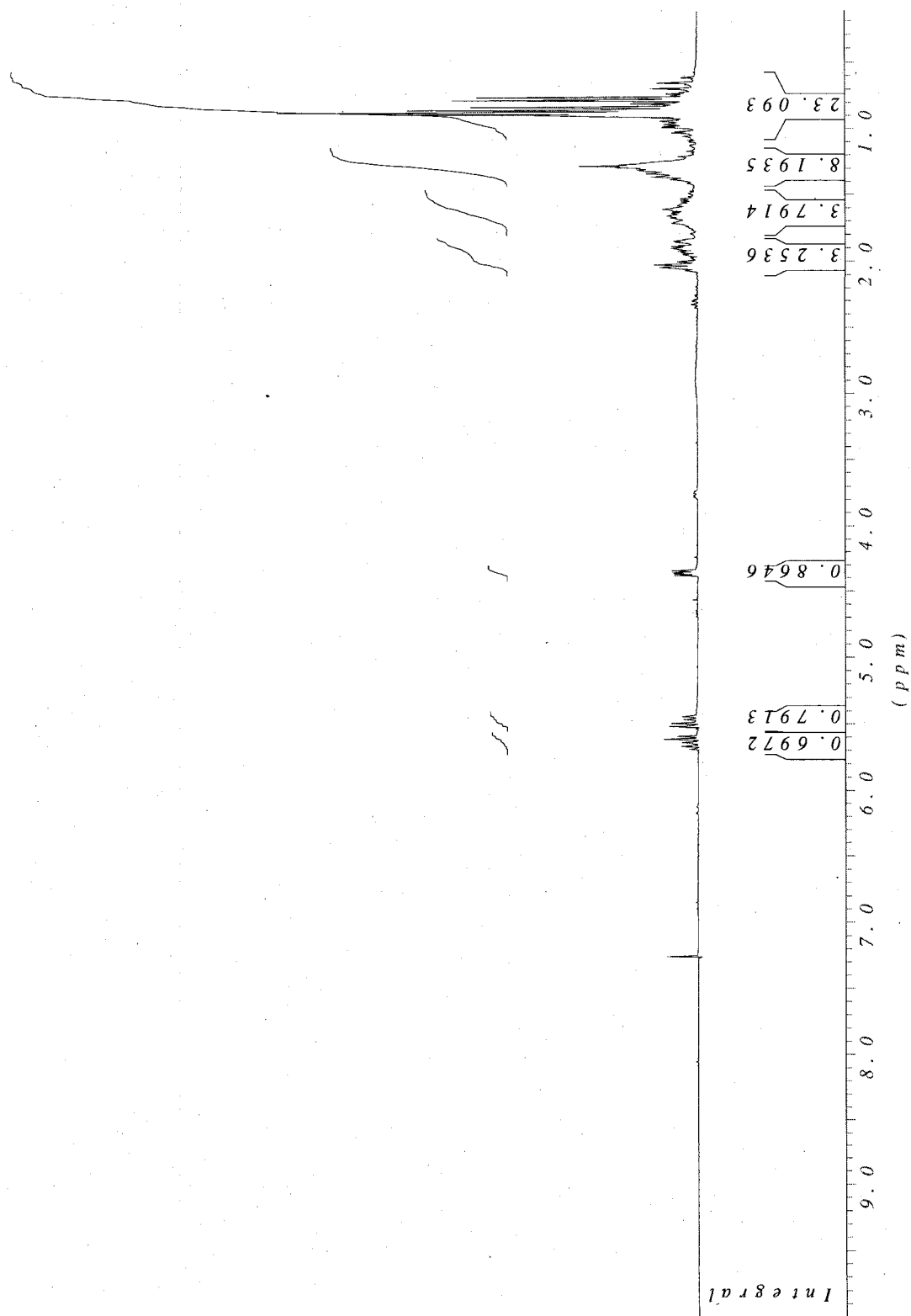
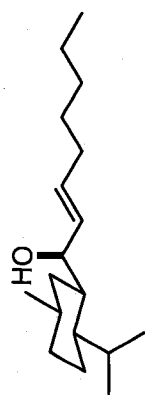
1-((1*E*,3*E*)-4-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)buta-1,3-diényl)benzène (140)



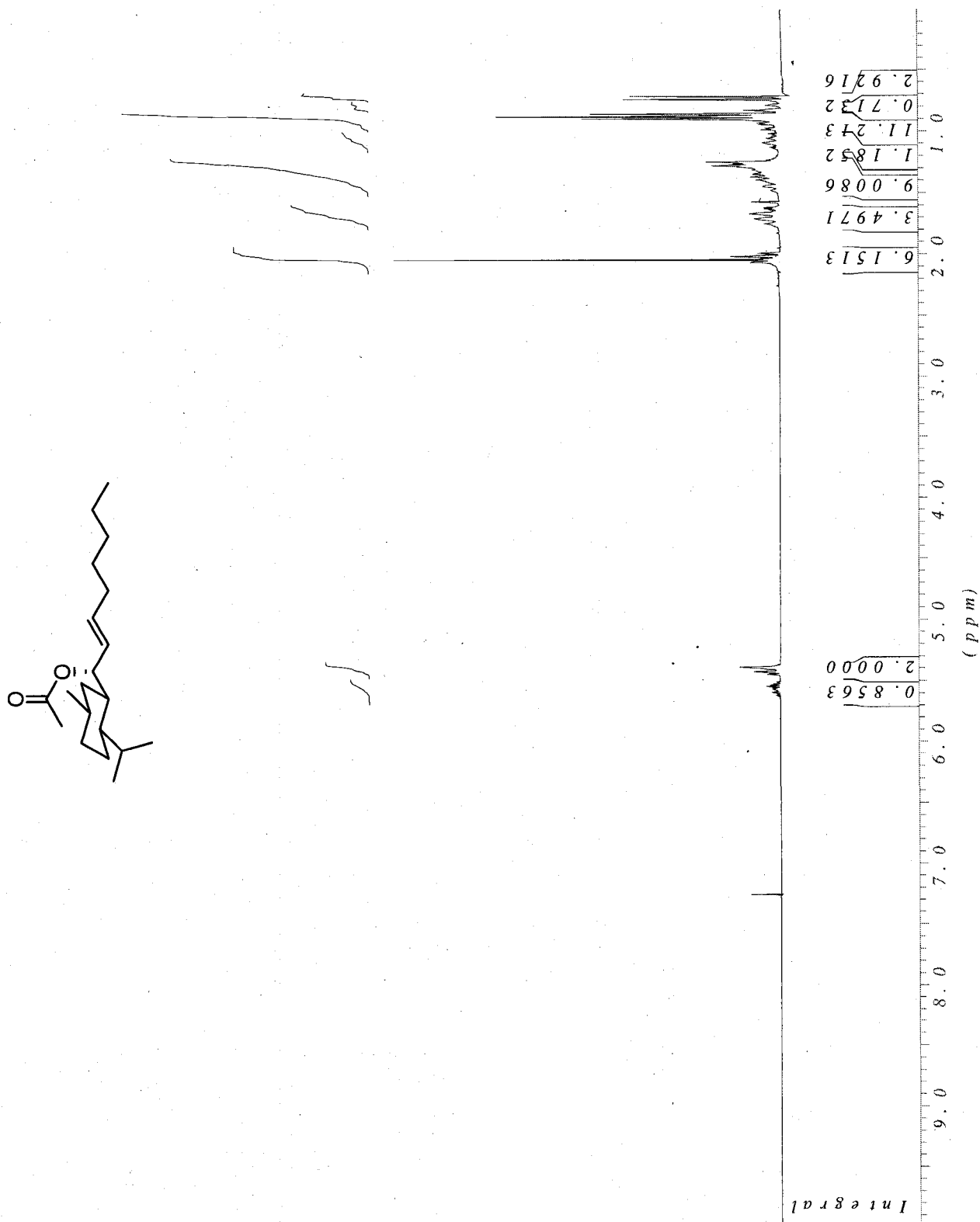
(*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-2-én-1-ol (143)



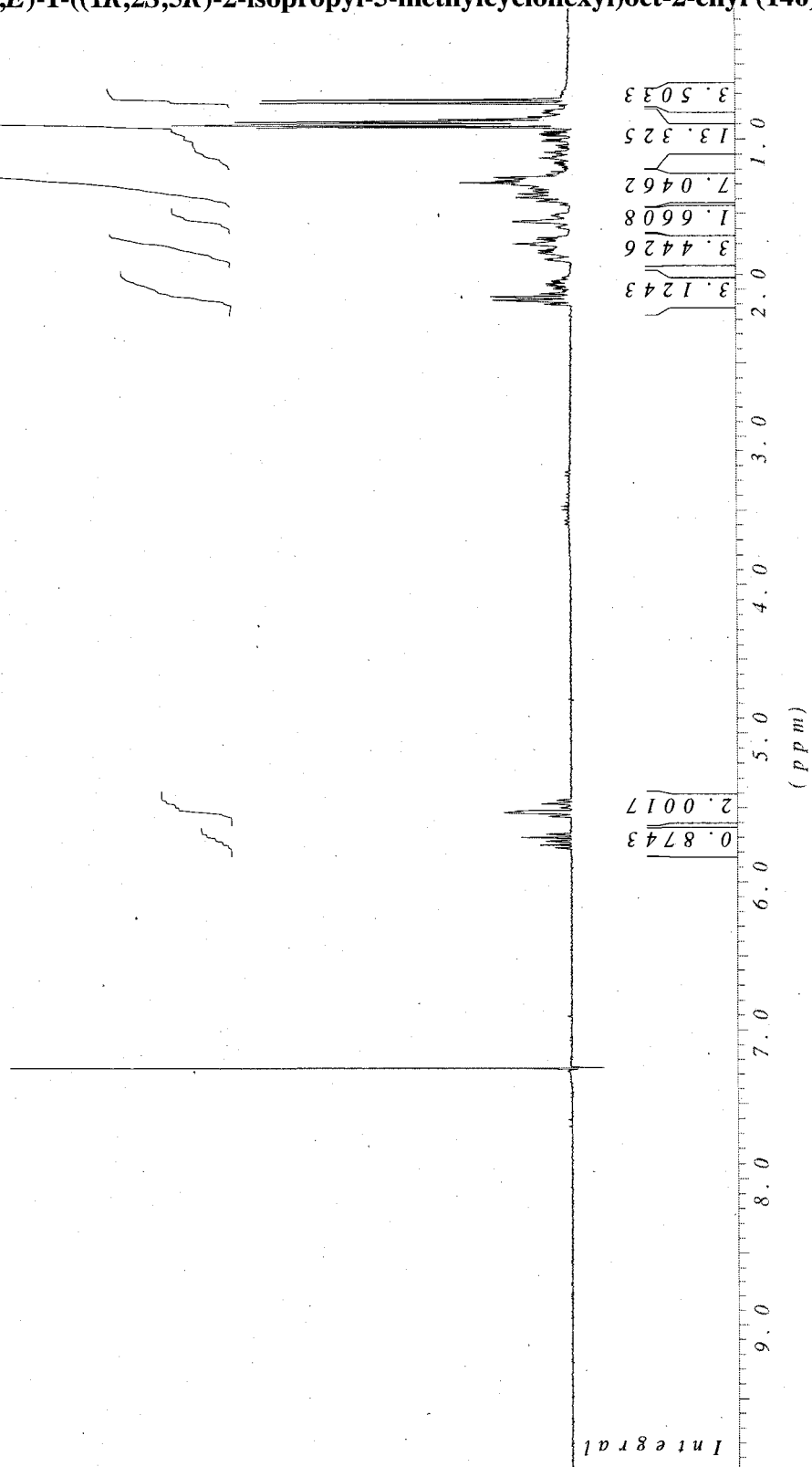
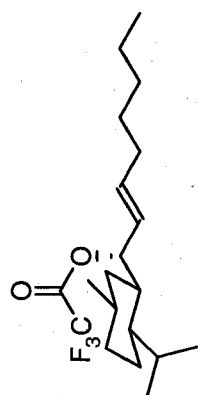
(*S,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-2-én-1-ol (144)



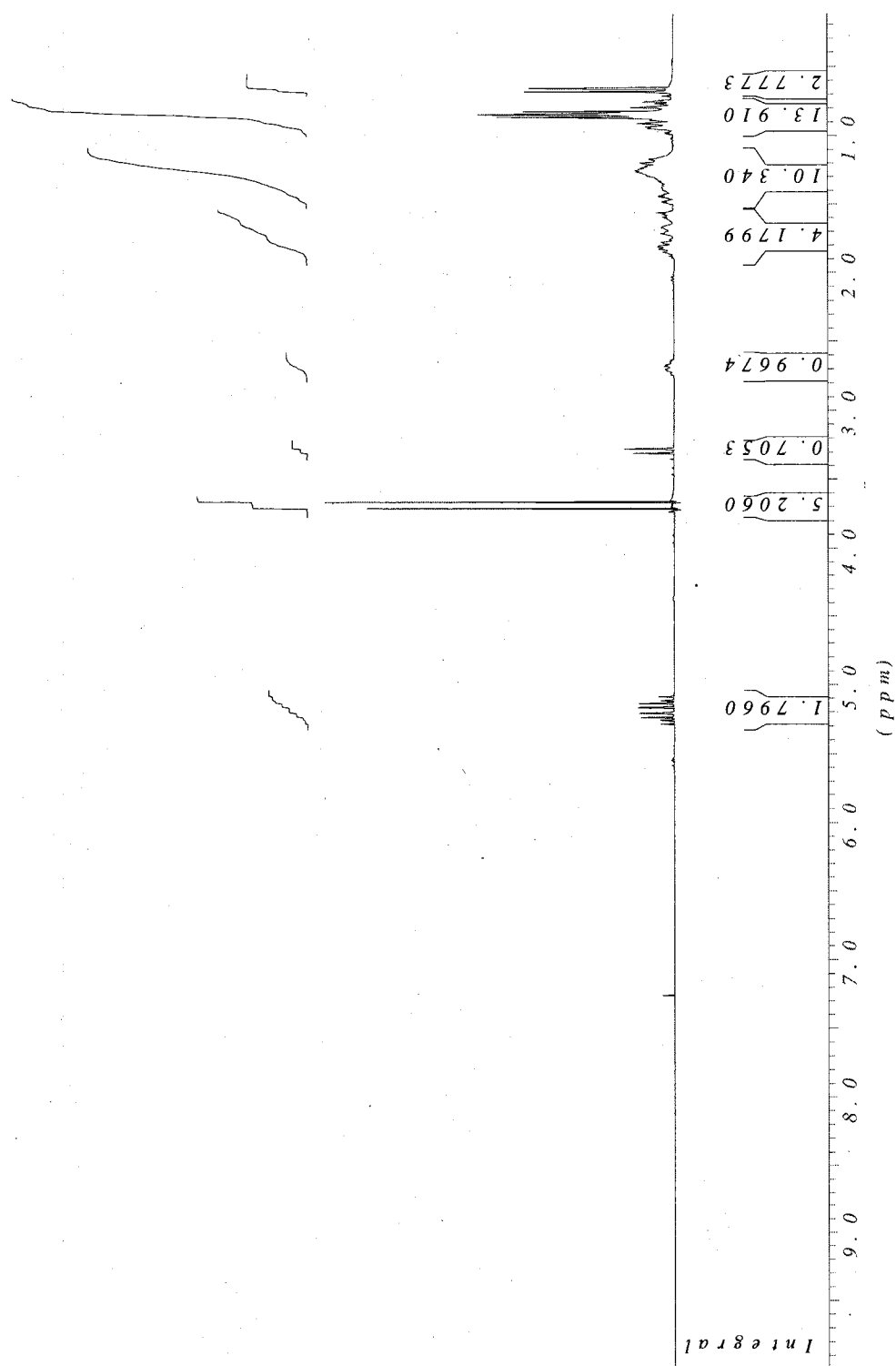
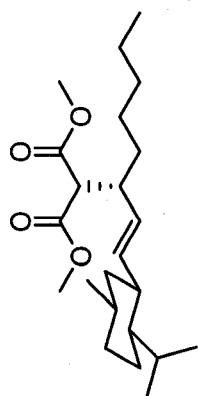
Acétate de (*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-2-ényl (145)



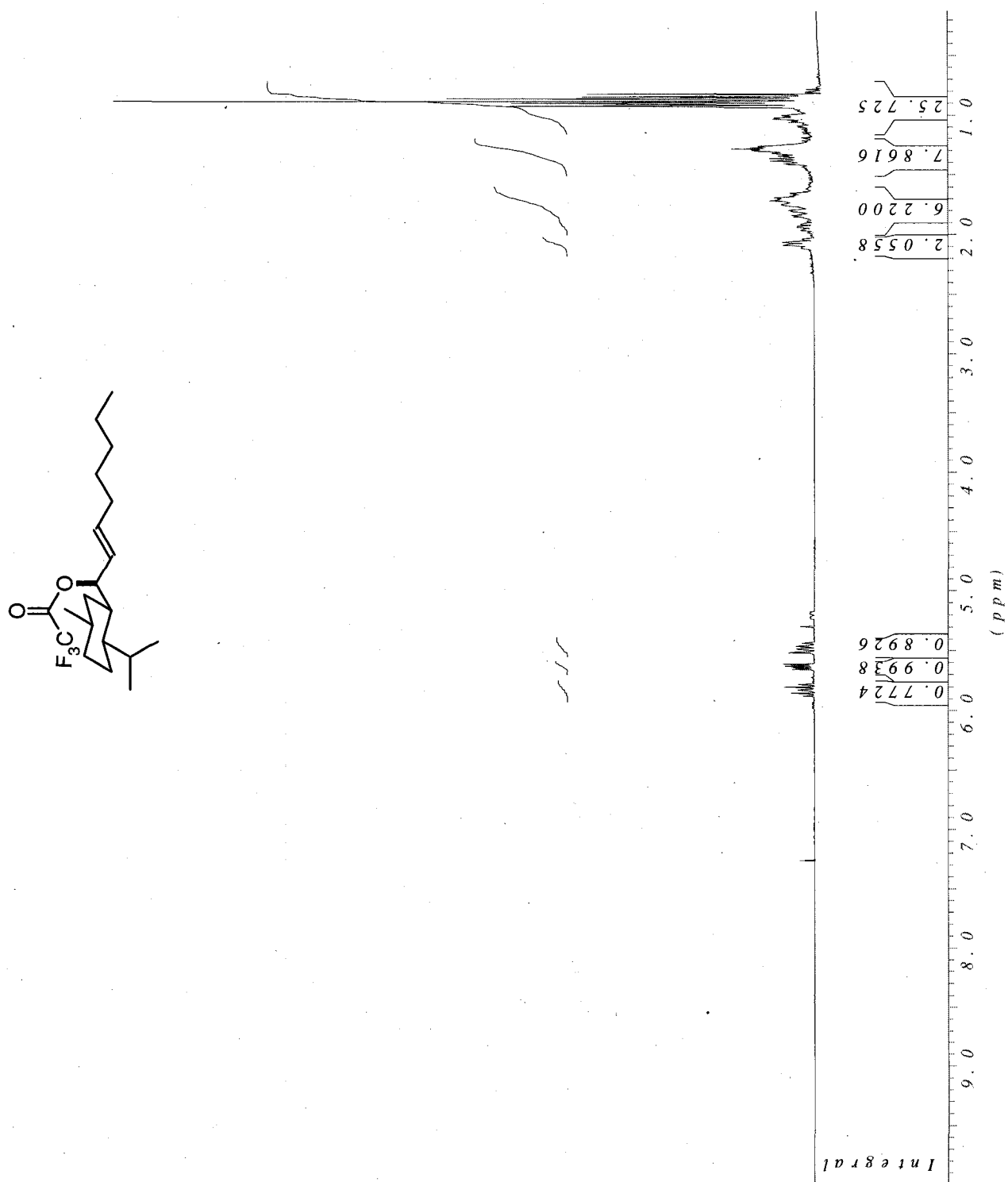
2,2,2-Trifluoroacétate de (*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-2-ényl (146)



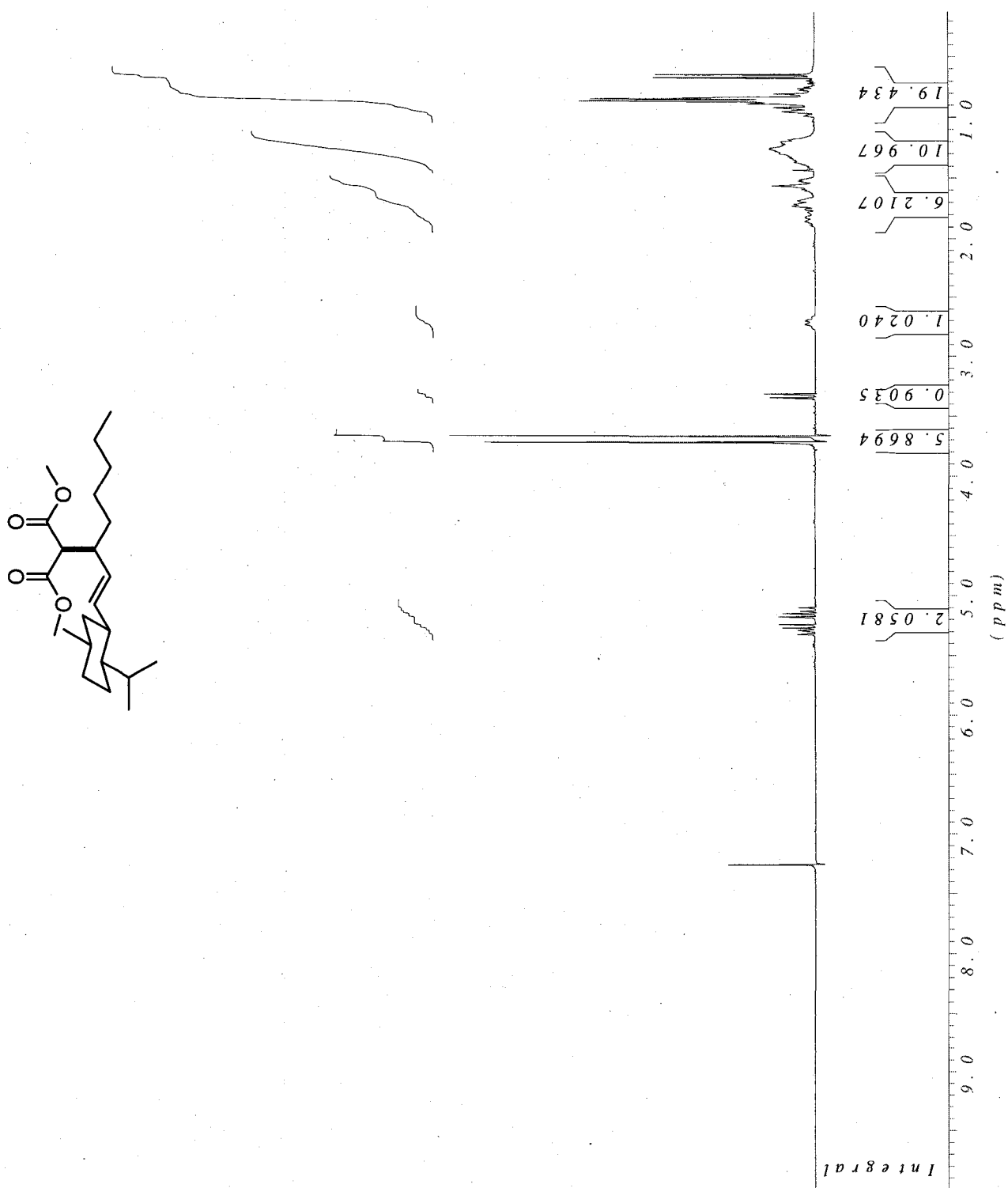
Malonate de diméthyl 2-((*R,E*)-1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-1-én-3-yl) (147)



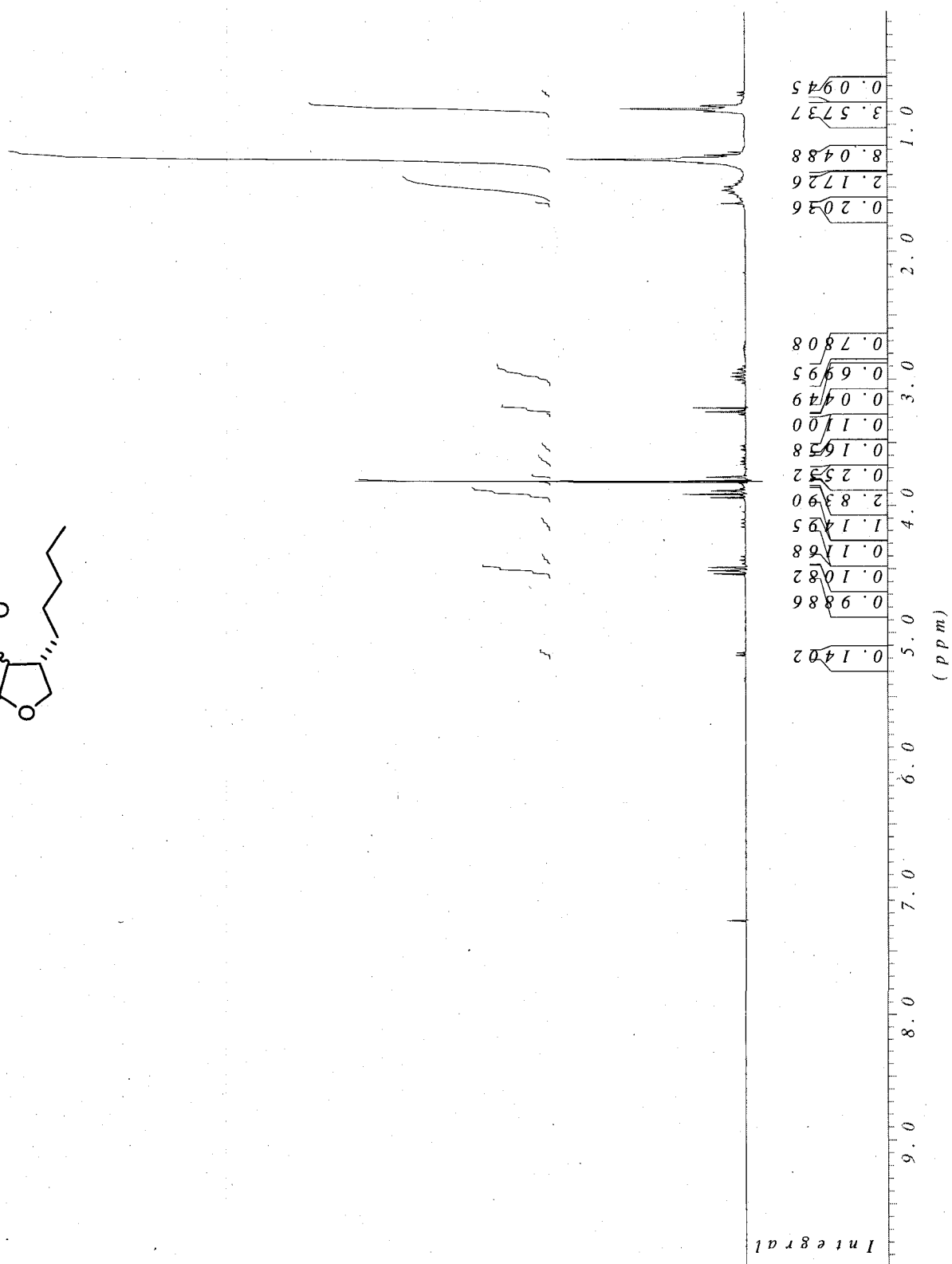
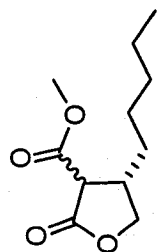
2,2,2-Trifluoroacétate de (*S,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-2-ényl (149)



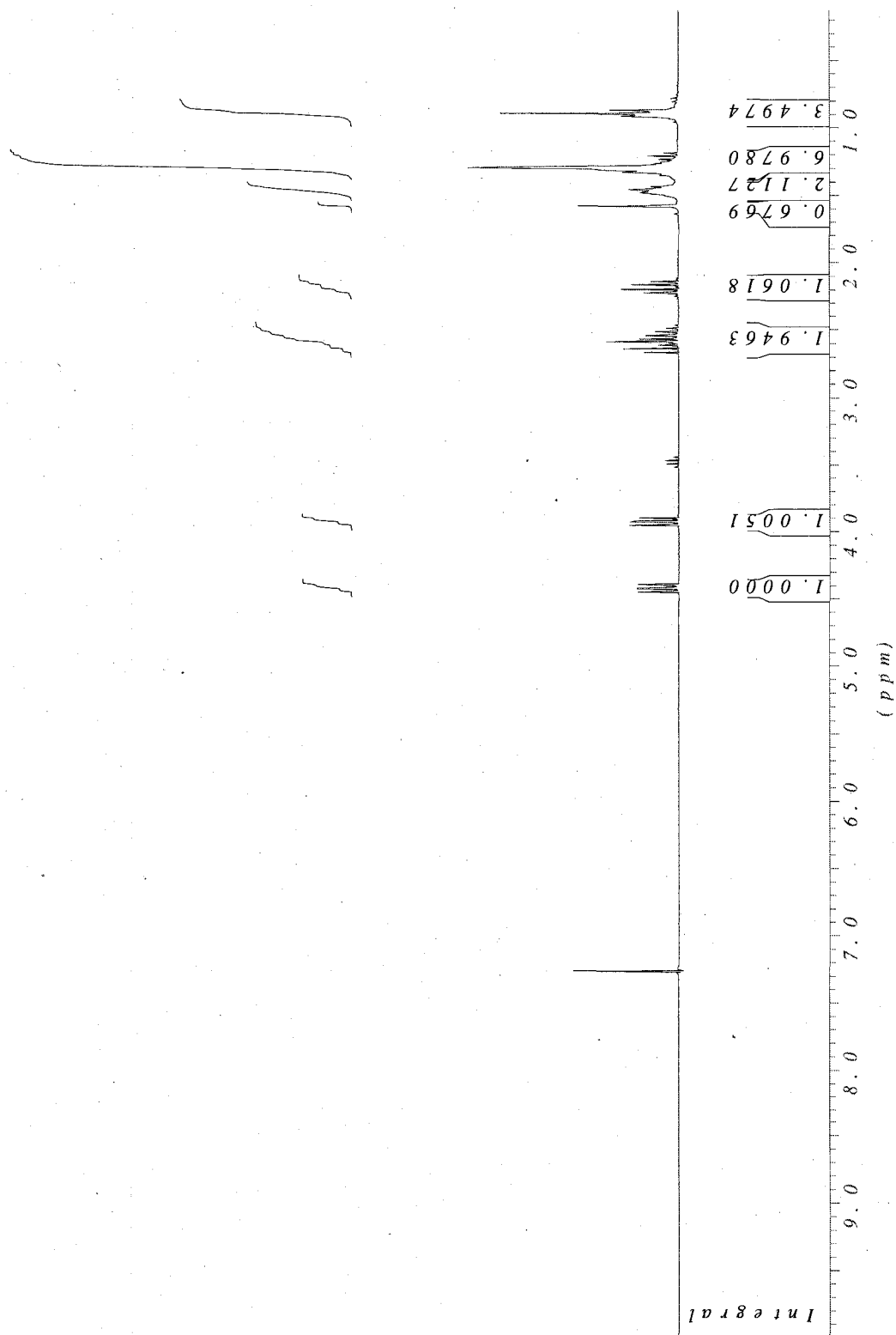
Malonate de diméthyl 2-((*S,E*)-1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-1-én-3-yl) (150)



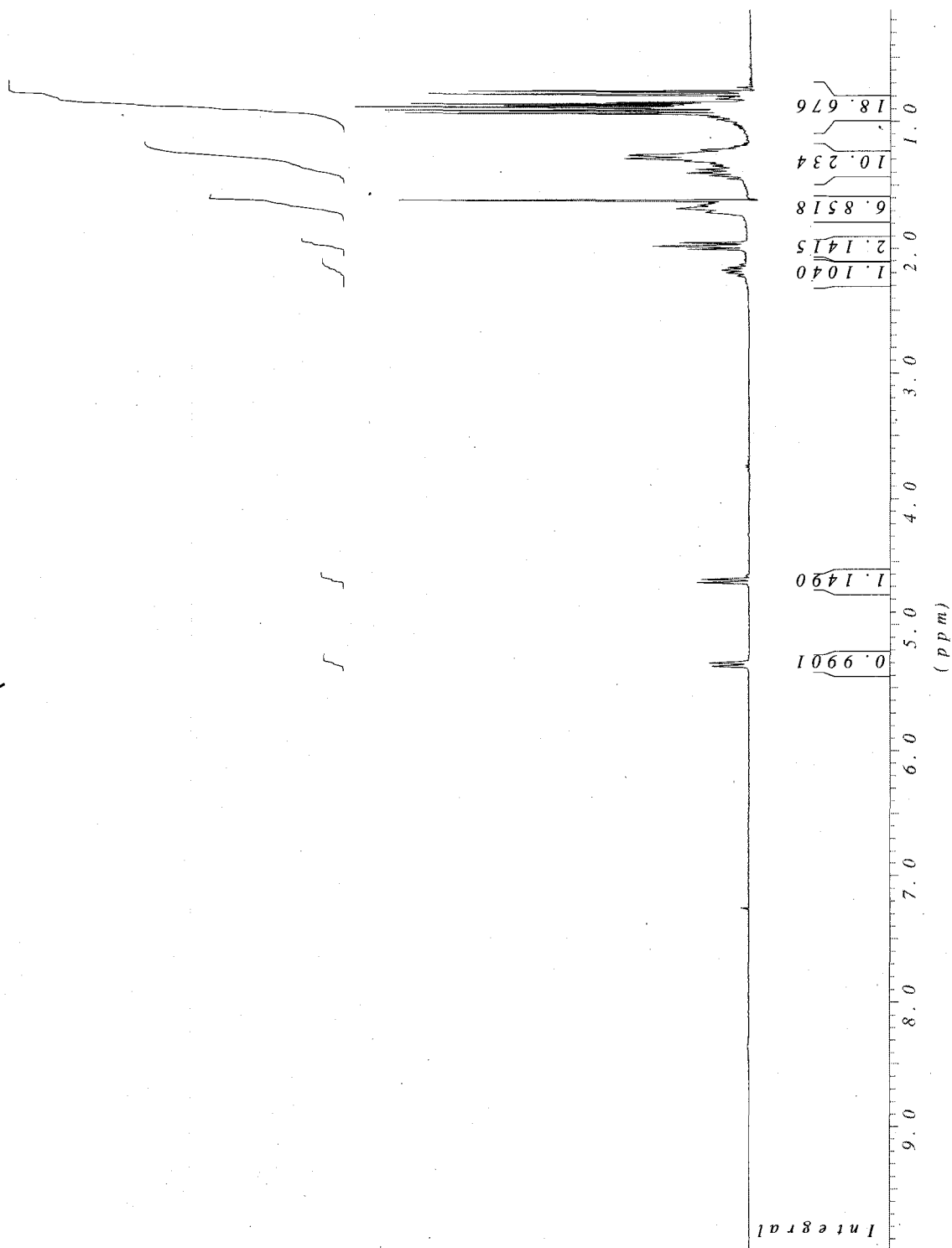
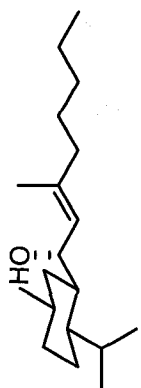
(S)-Tétrahydro-2-oxo-4-pentylfuran-3-carboxylate de méthyle(151)



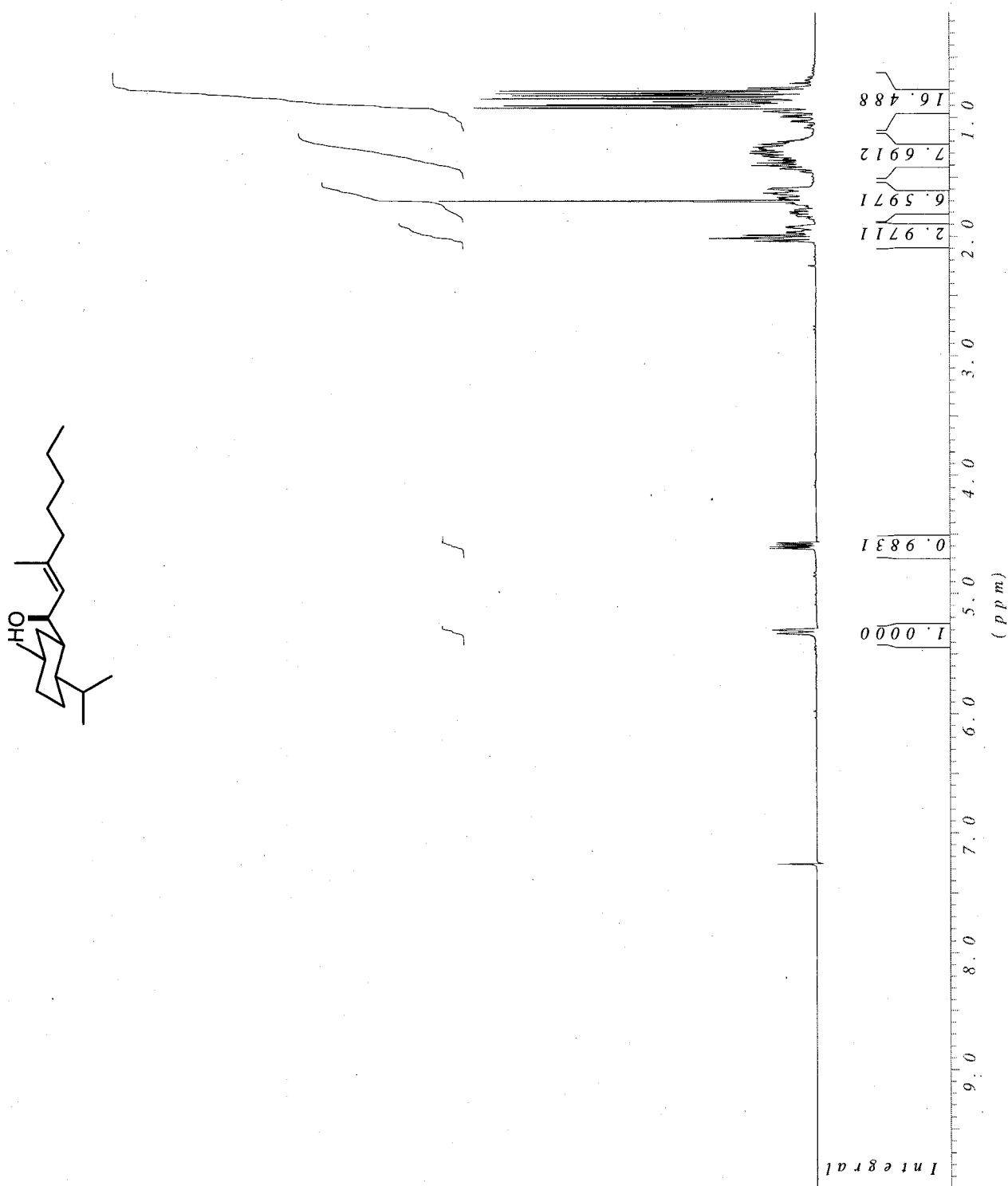
(S)-Dihydro-4-pentylfuran-2(3H)-one (152)



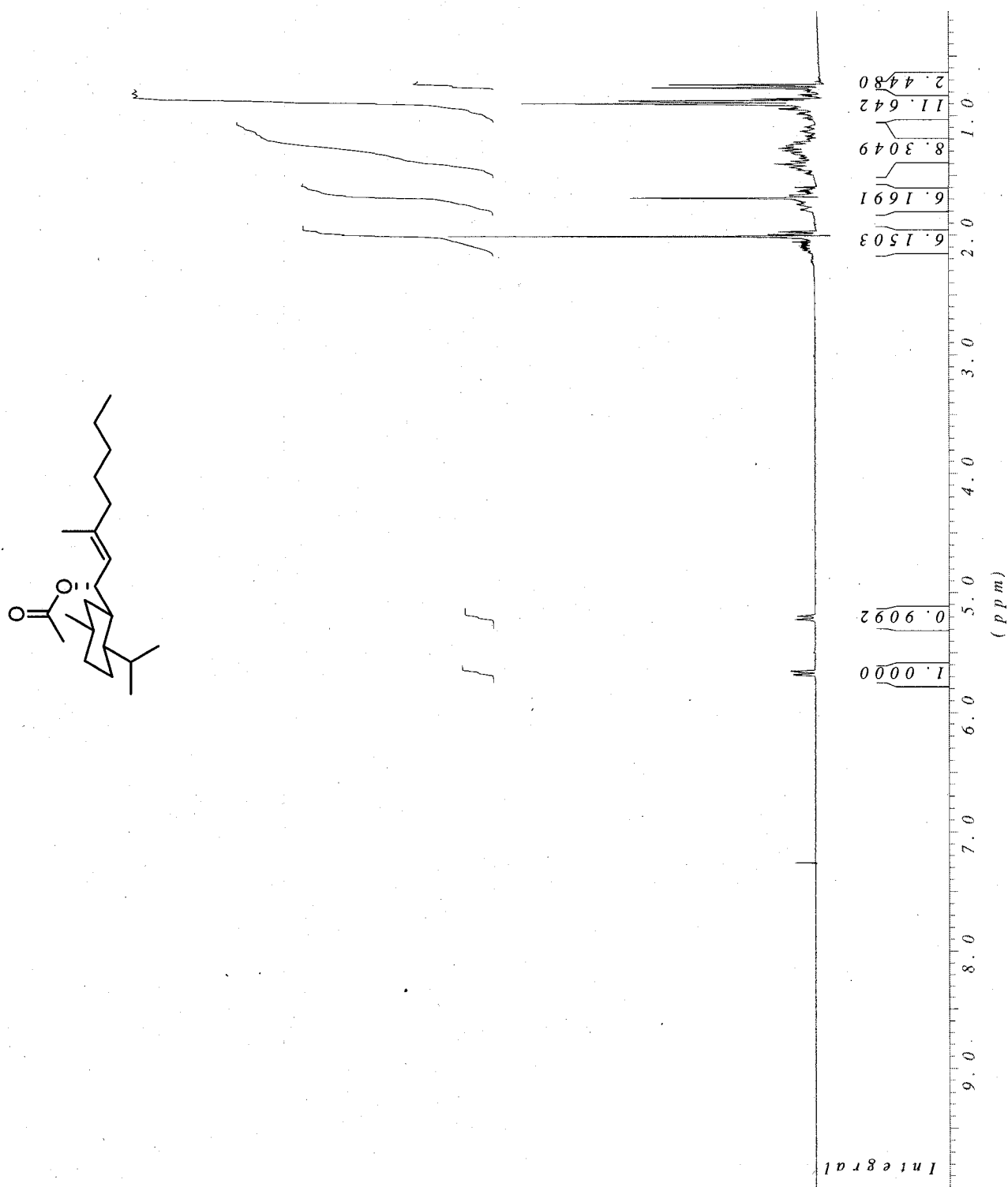
(*S,E*)-1-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthyl-oct-2-én-1-ol (166)



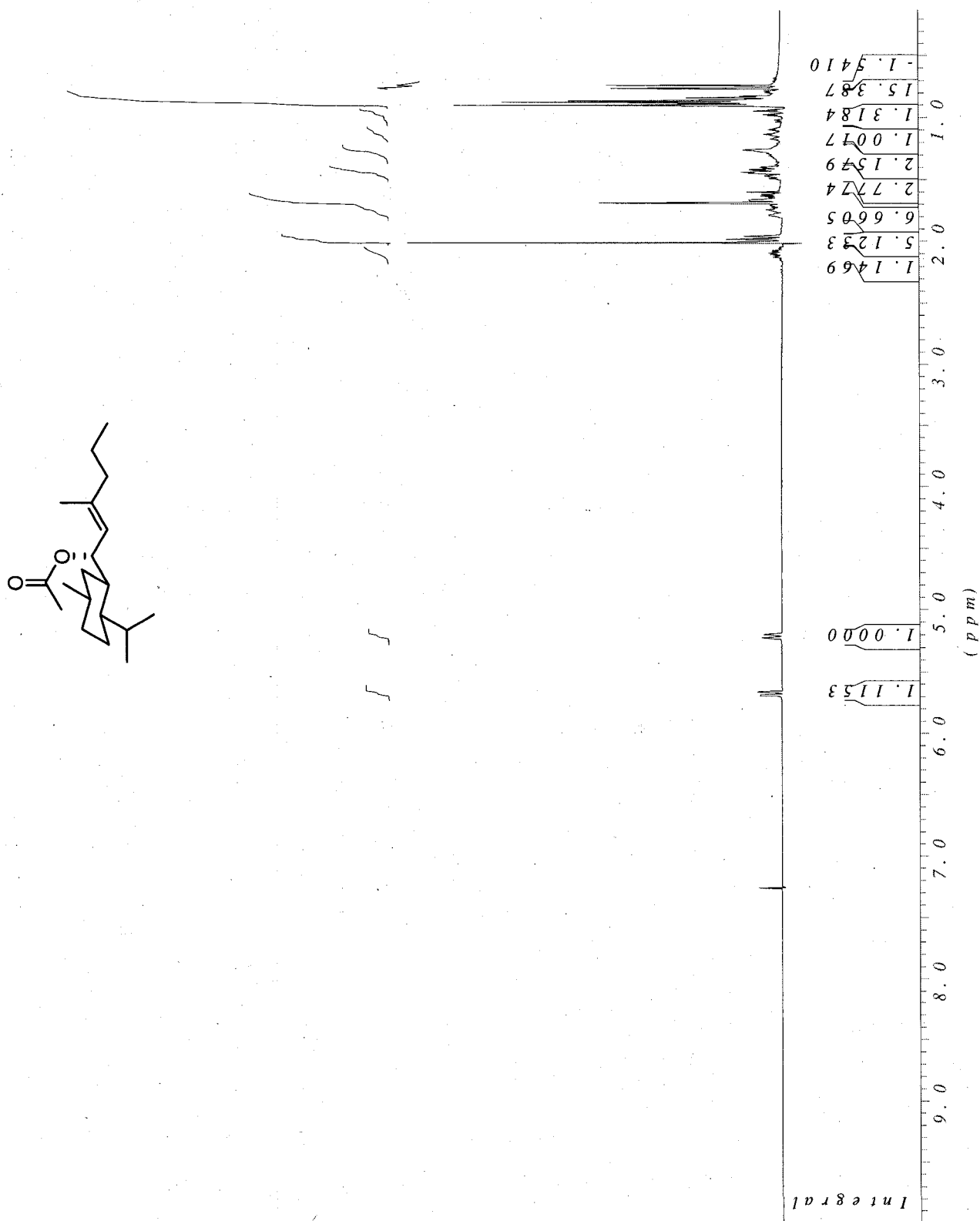
(*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthyl-oct-2-én-1-ol (167)



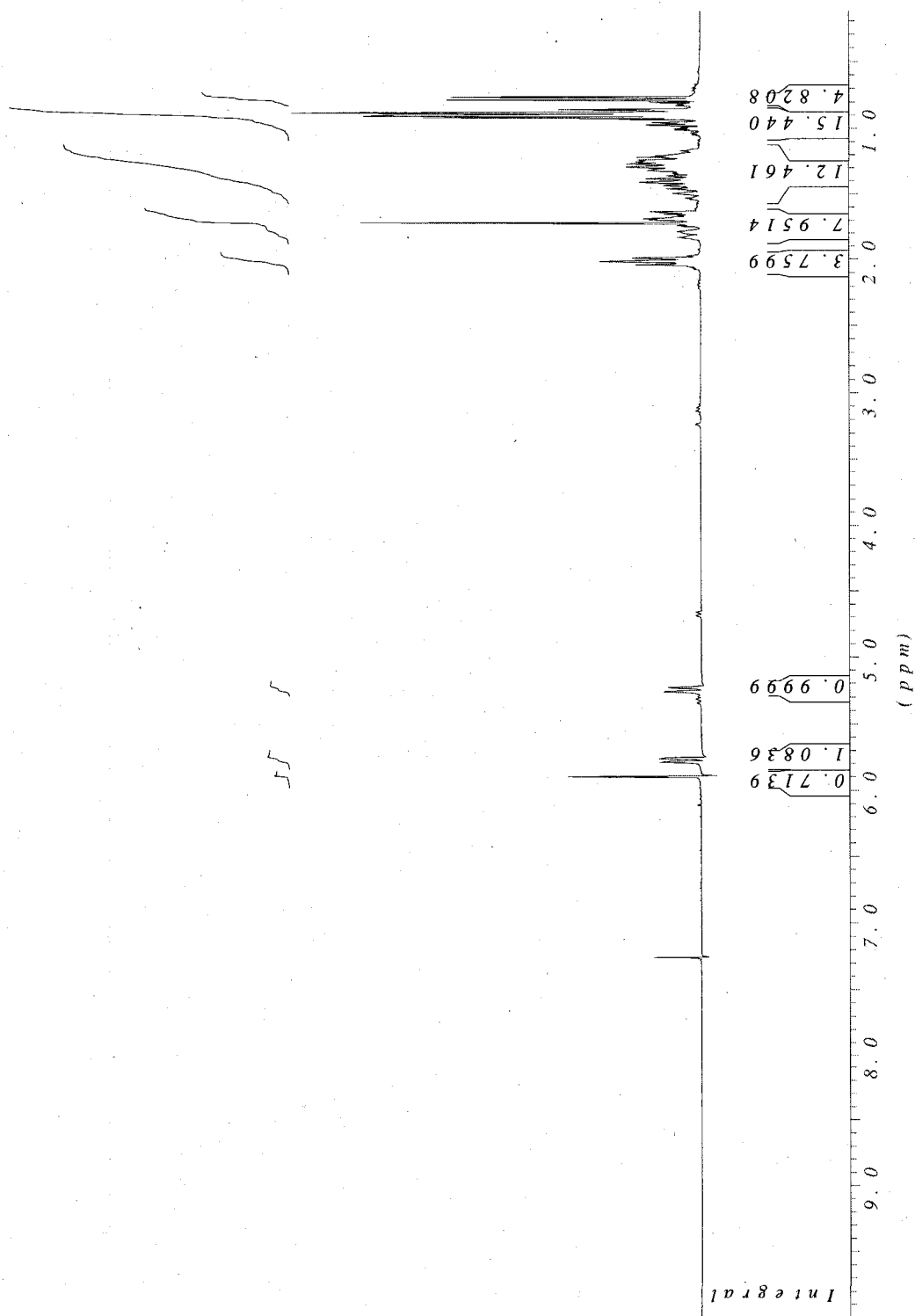
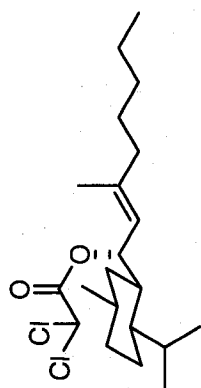
Acétate de (S,E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-methyloct-2-ényl (169)



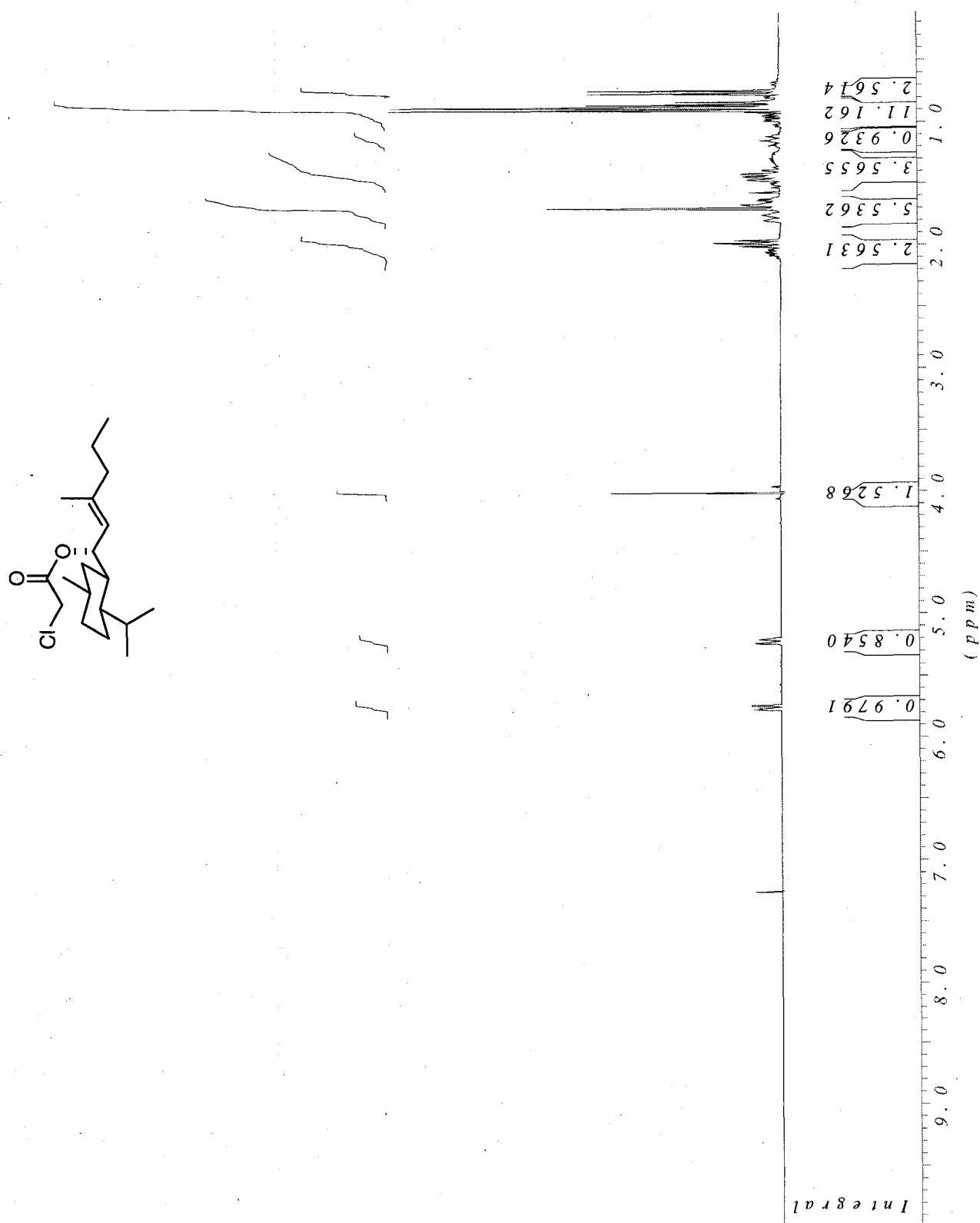
Acétate de (S,E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthylhex-2-ényl (170)



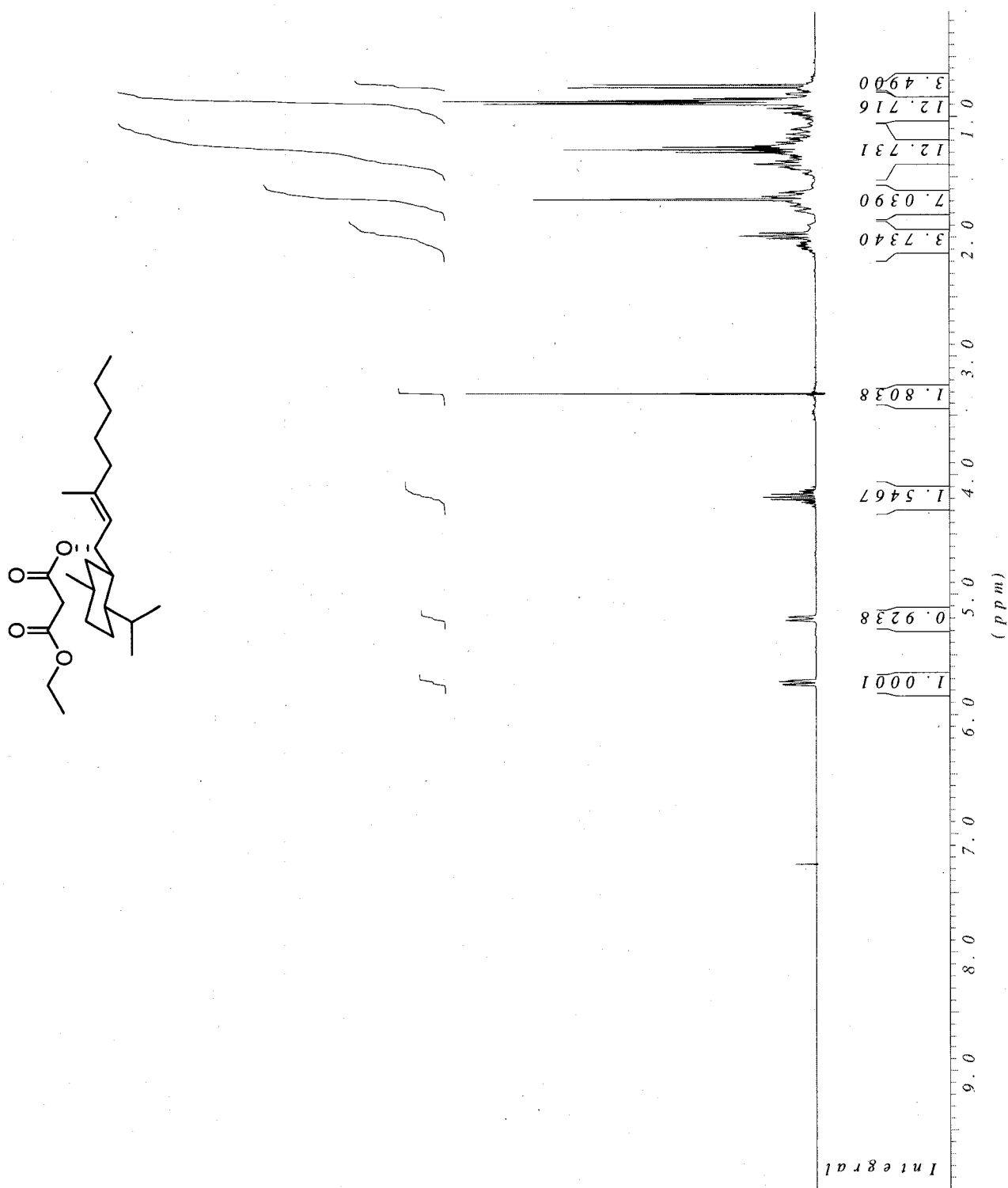
**2,2-Dichloroacétate de (S,E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthyloct-2-ényl
(175)**



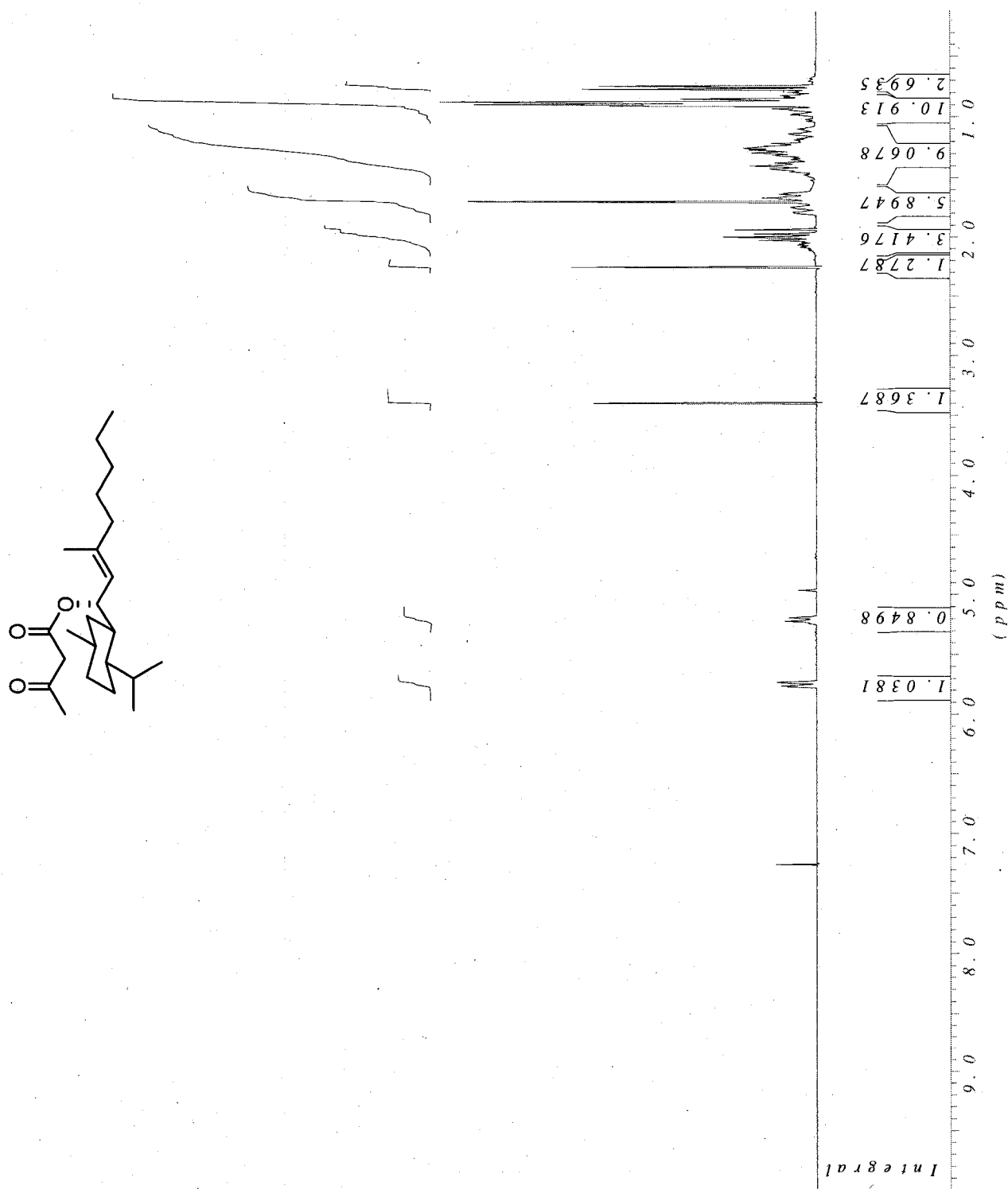
2-Chloroacétate de (S,E)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthylhex-2-ényl (176)



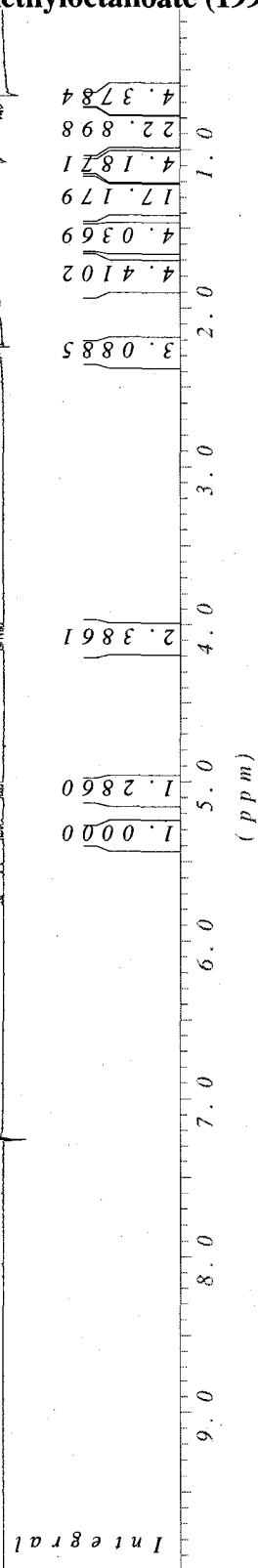
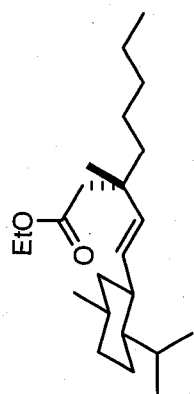
Malonate d'éthyl (*S,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthyl-2-ényl (178)



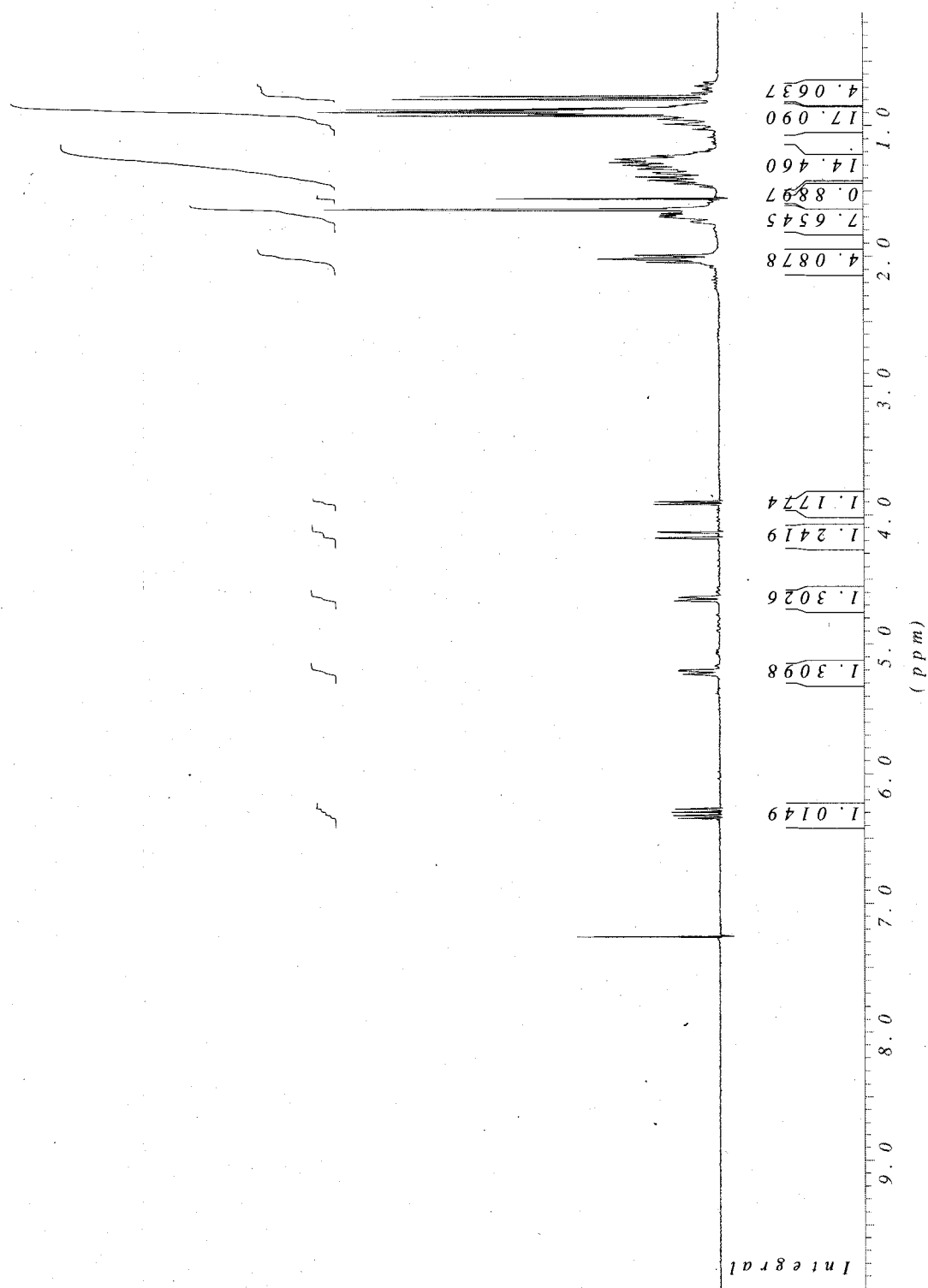
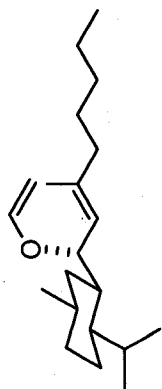
(*S,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthyl-oct-2-ényl 3-oxobutanoate (179)



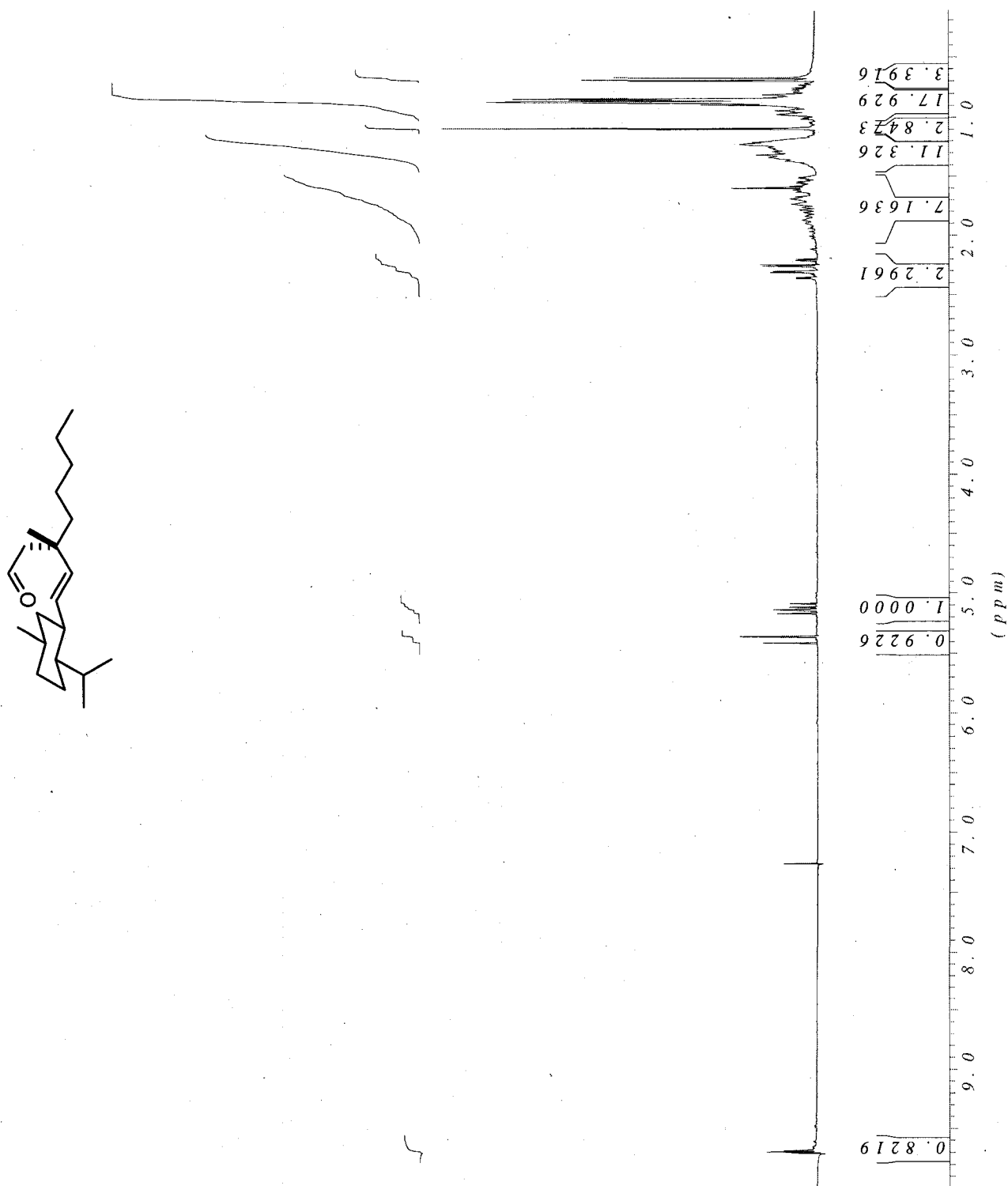
(S)-Éthyl 3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-octanoate (199)



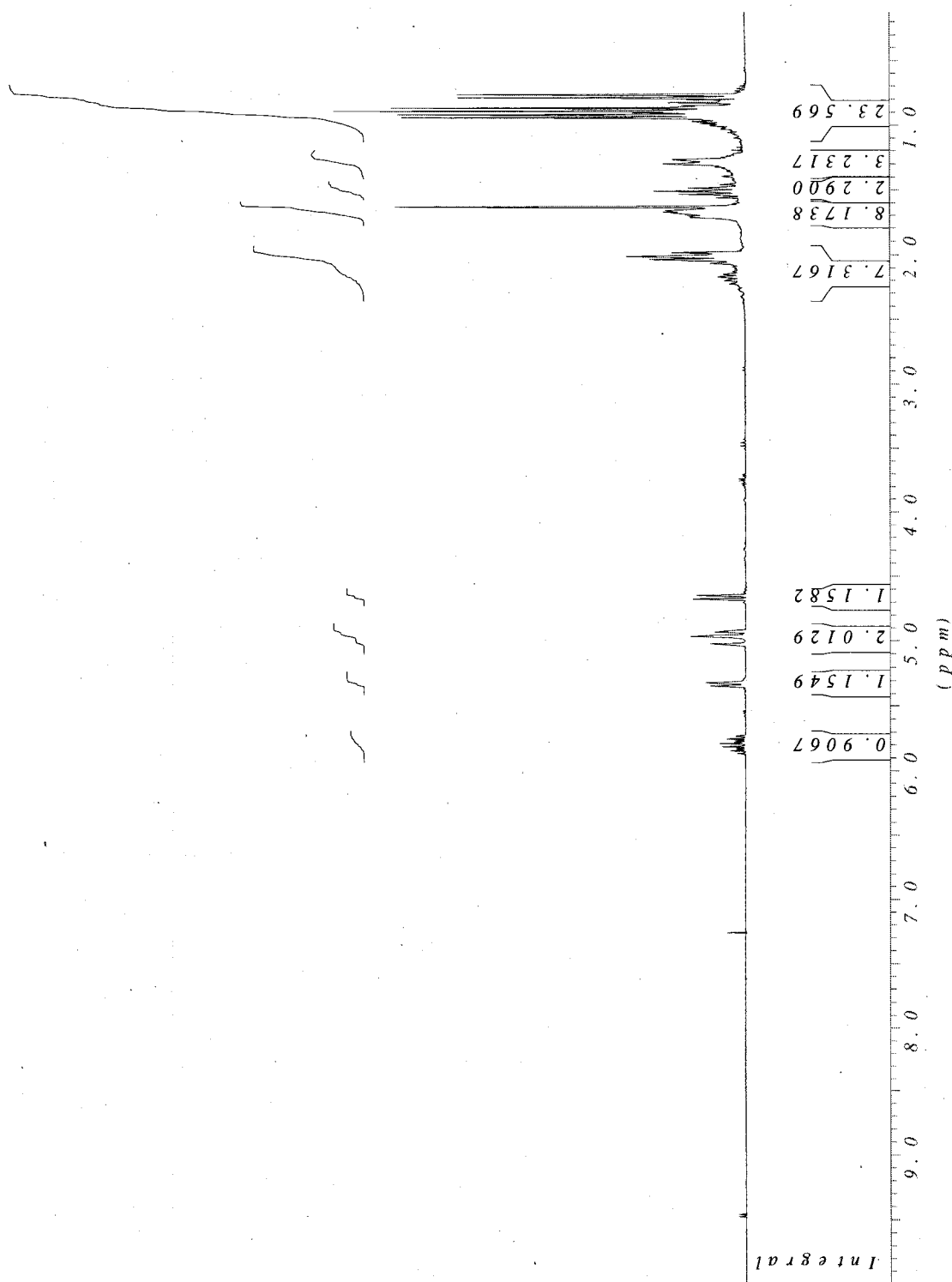
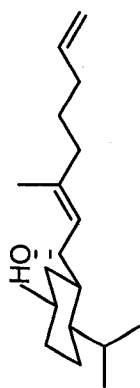
(1*S*,2*R*,4*R*)-1-Isopropyl-4-méthyl-2-((*S,E*)-3-méthyl-1-(vinyl-oxy)oct-2-ényl)cyclohexane (204)



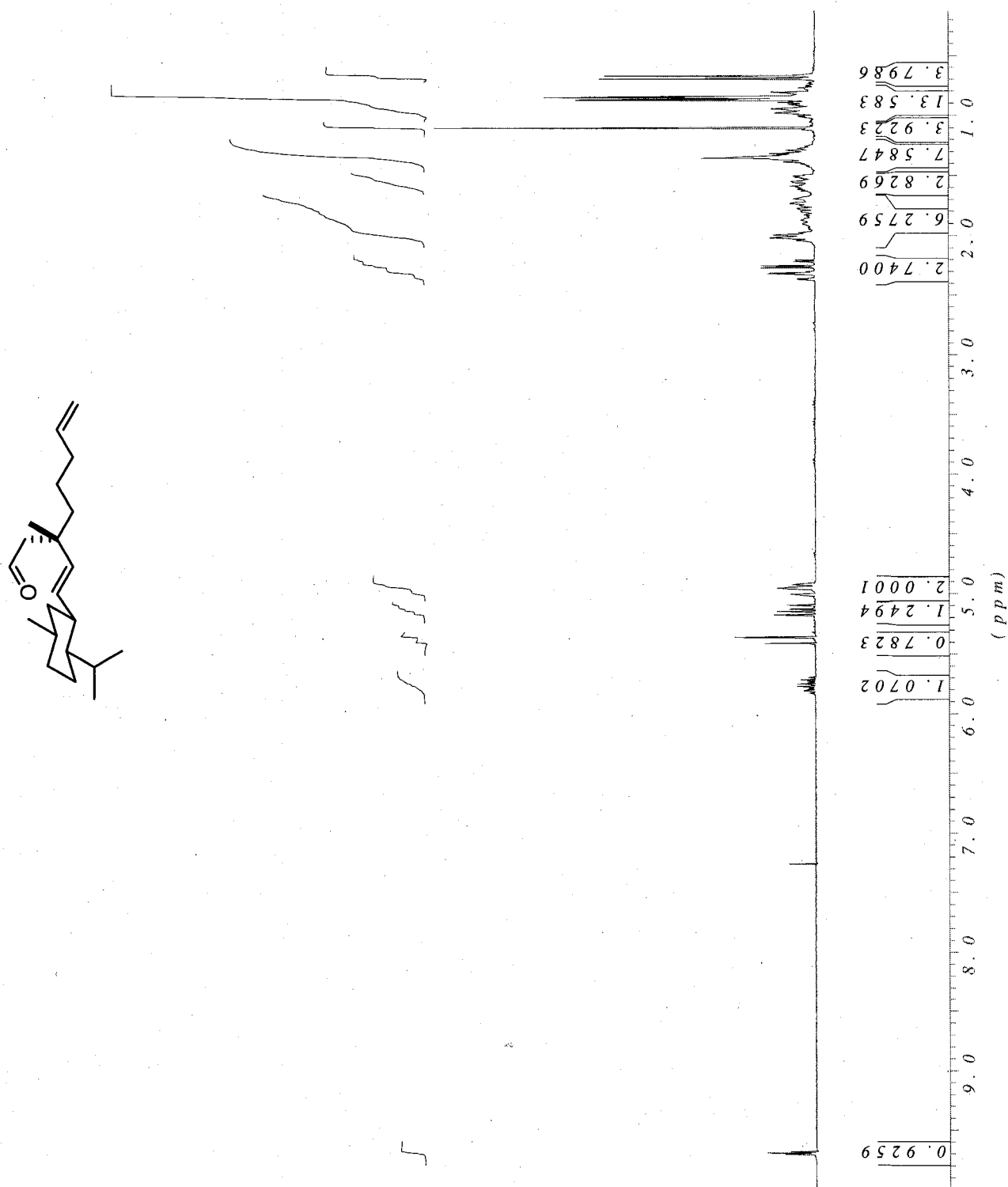
(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyloctanal (205)



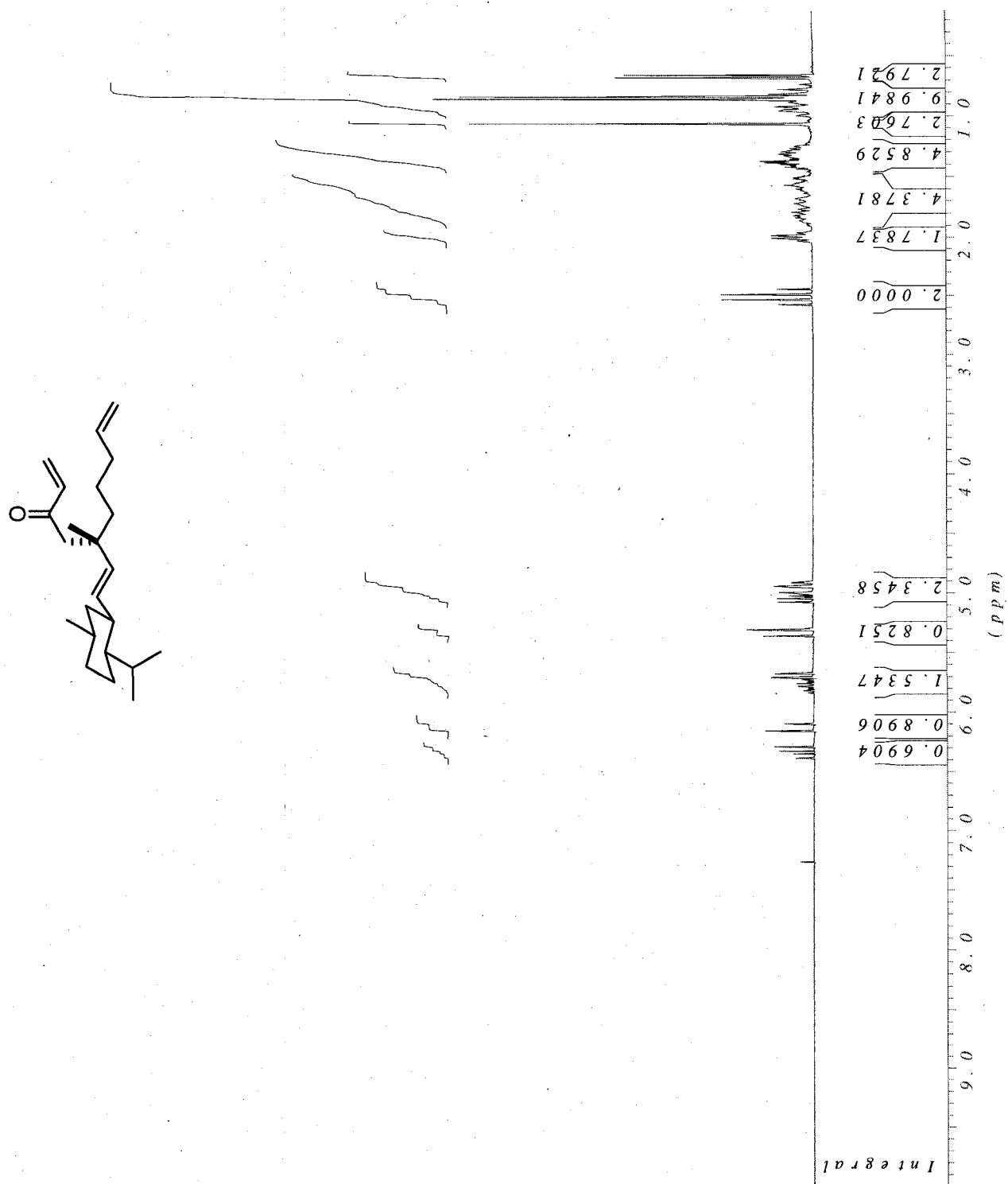
(*S,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthylocta-2,7-diène-1-ol (208)



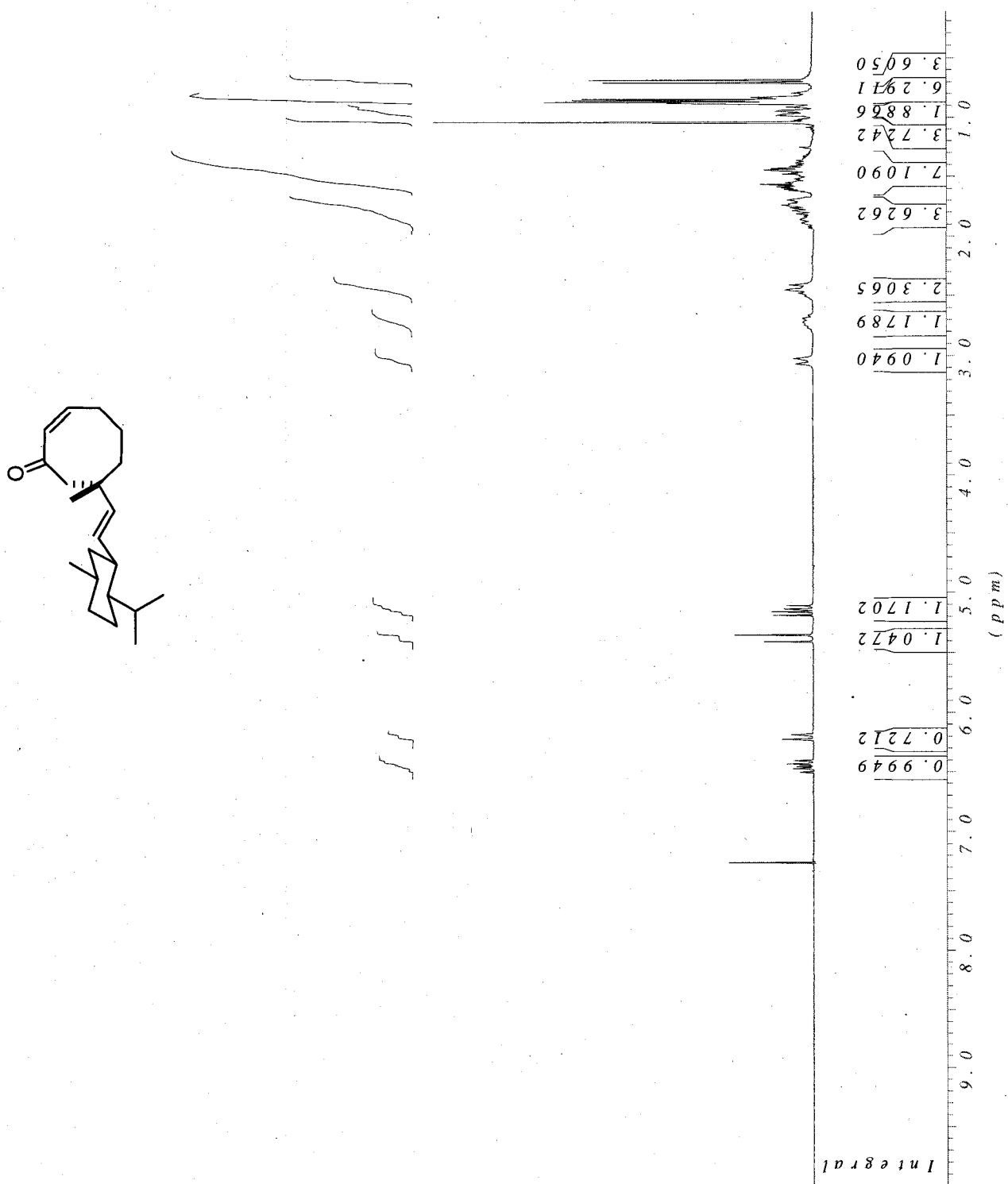
(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-7-énoal (209)



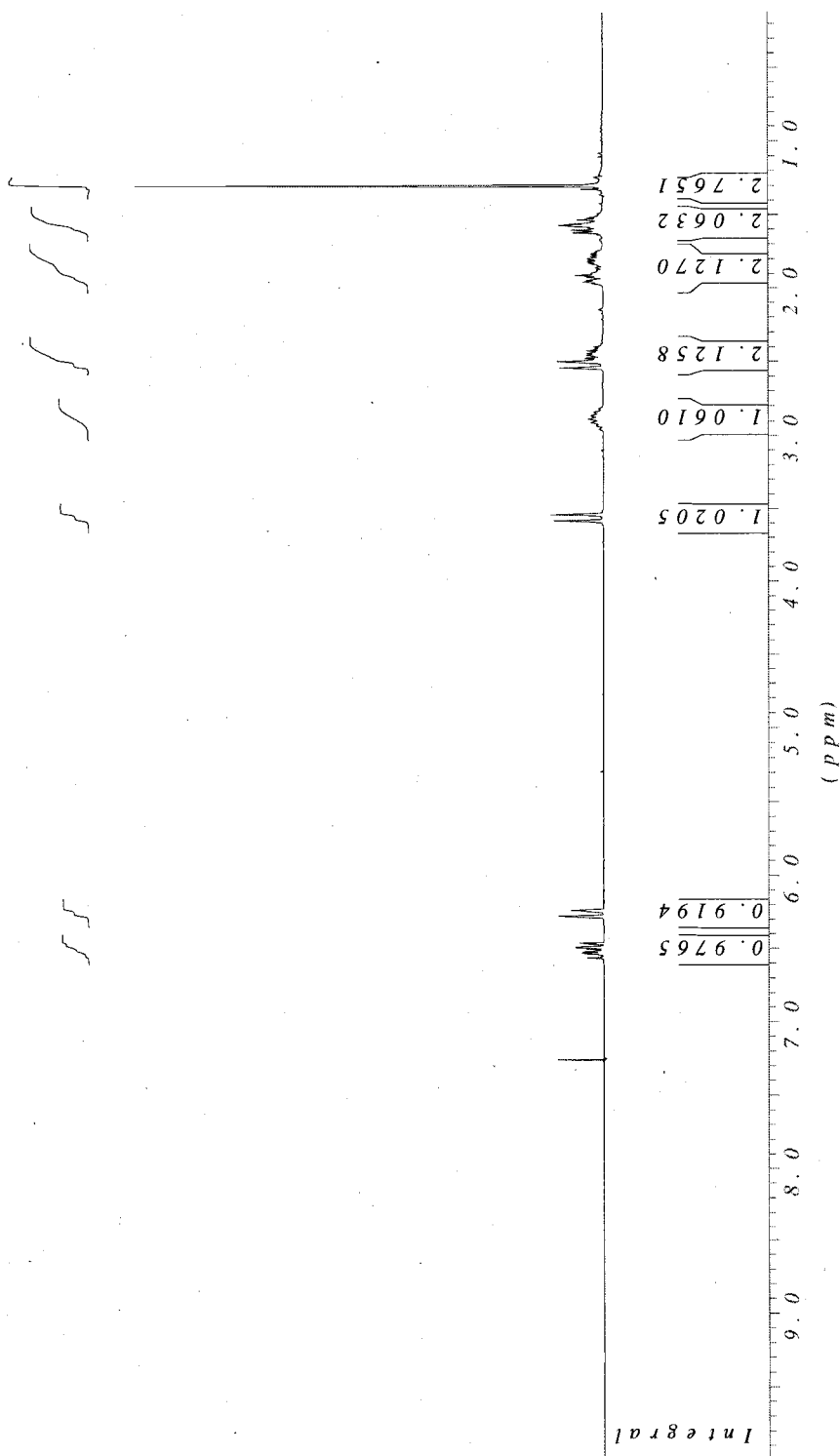
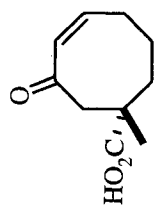
(S)-5-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-5-méthyl-déca-1,9-diène-3-one (210)



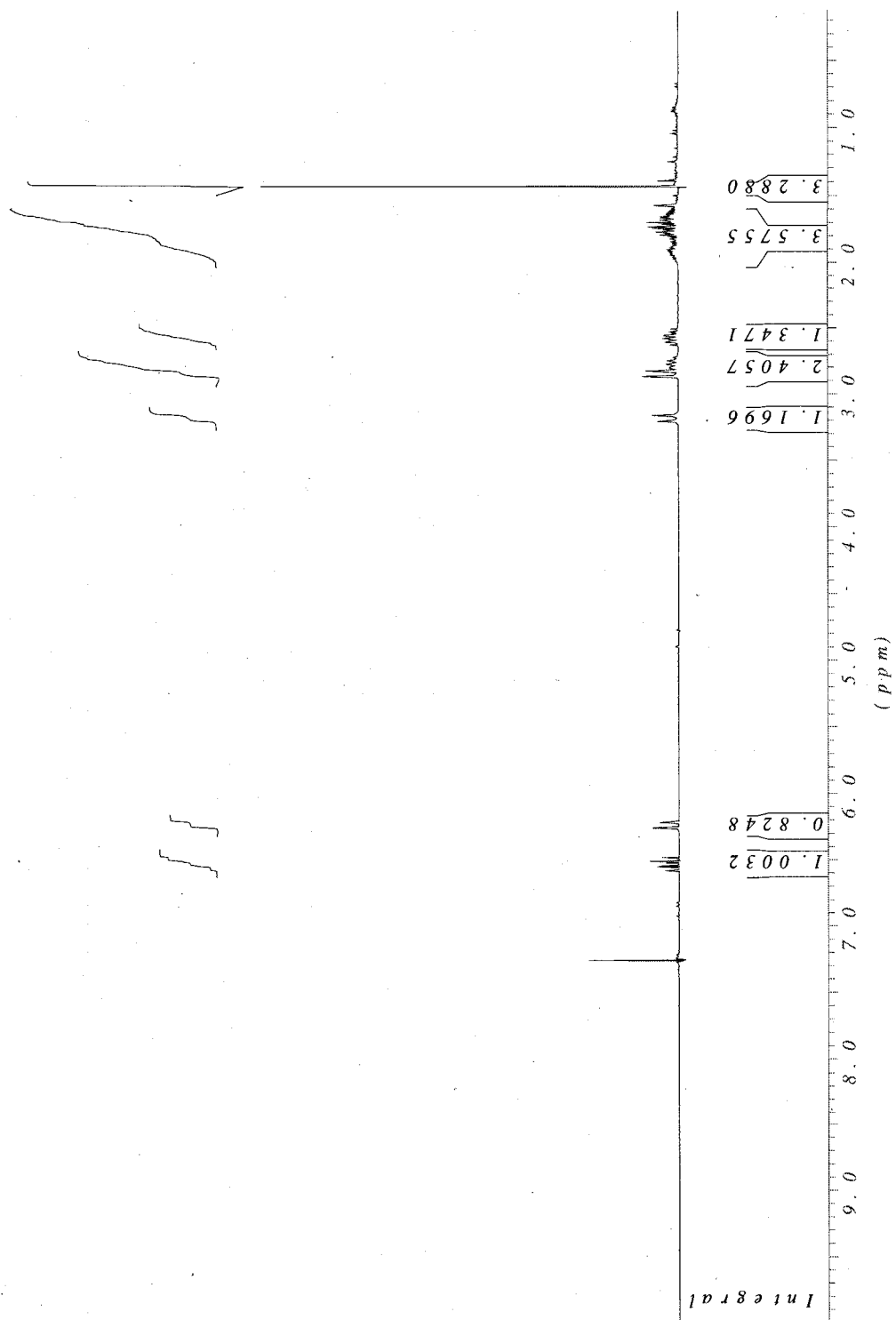
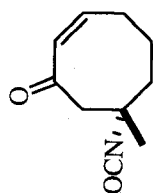
(S,2Z)-7-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-7-méthylcyclooct-2-énone (211)



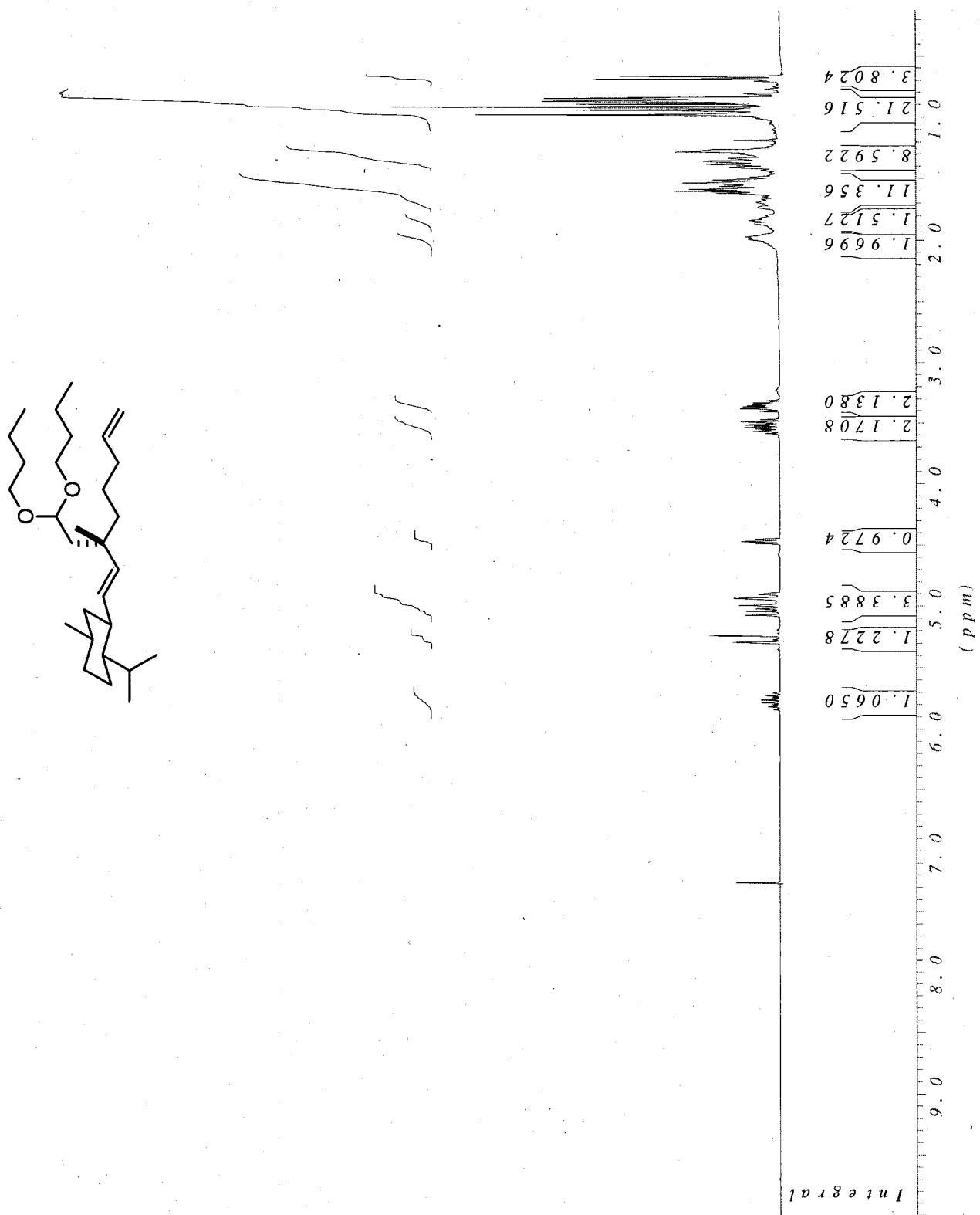
Acide (S,Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-ènecarboxylique (212)



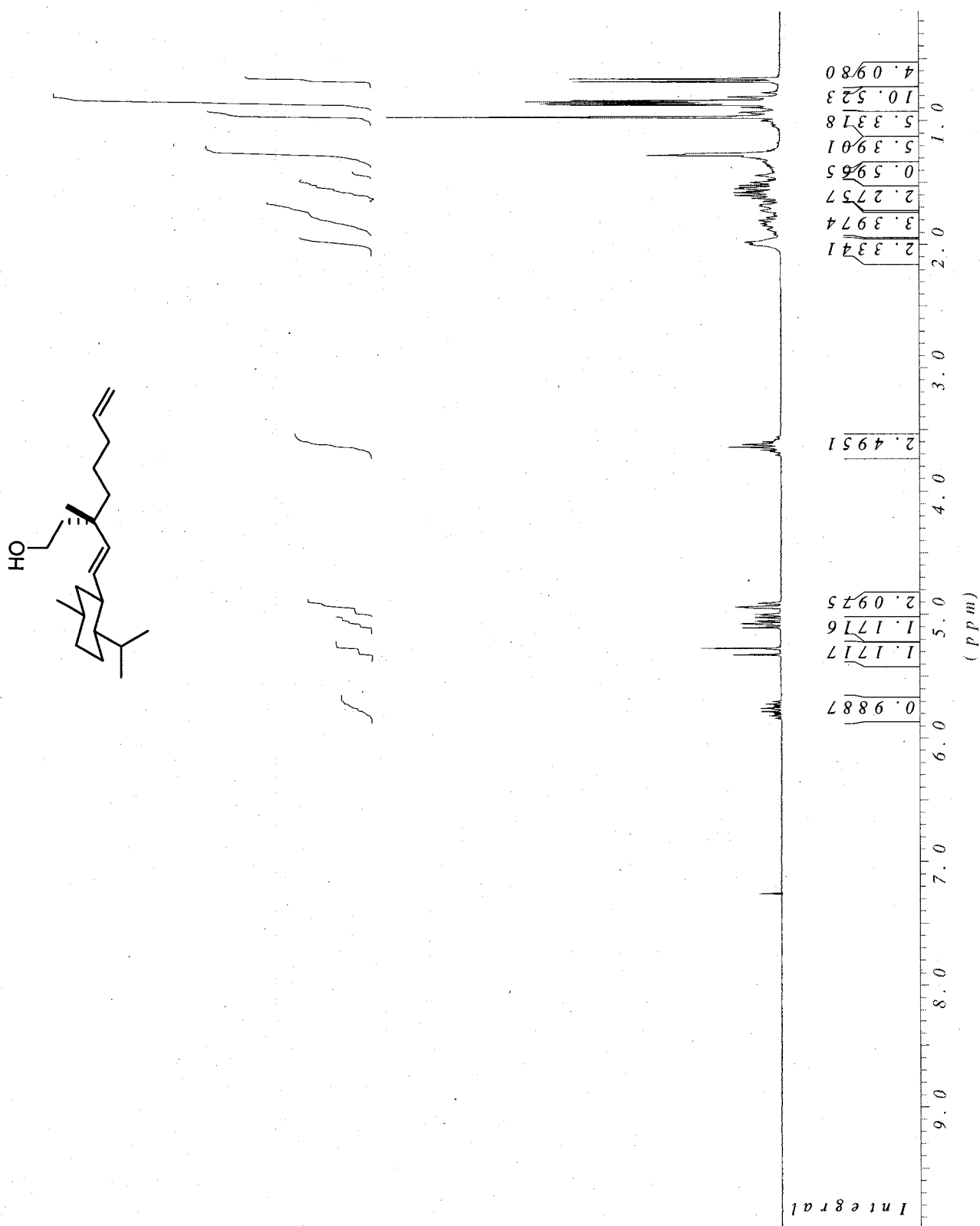
(S,Z)-7-Isocyanato-7-méthylcyclooct-2-énone (213)



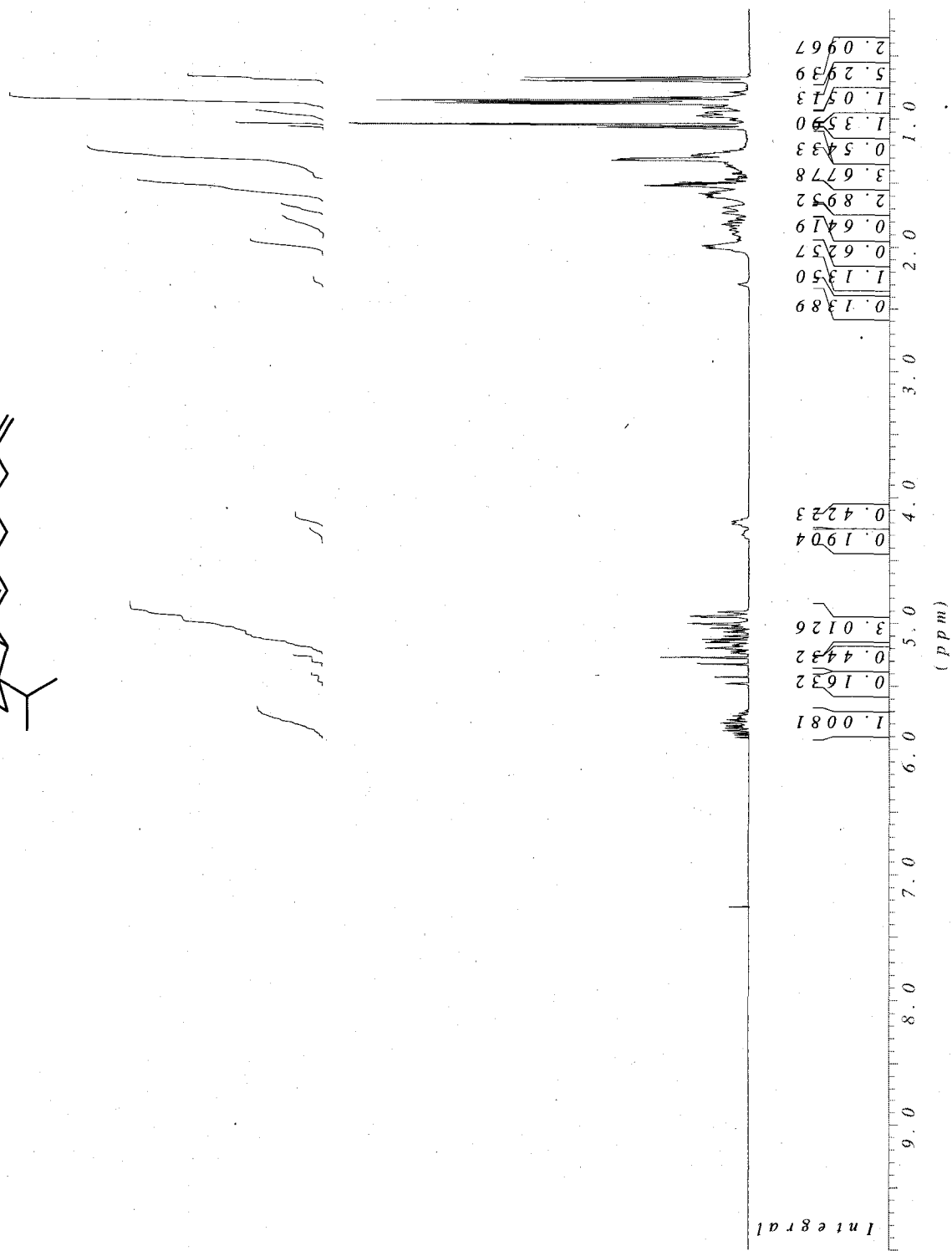
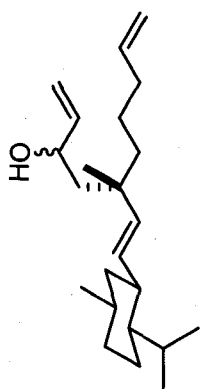
(1*S*,2*S*,4*R*)-2-((*S,E*)-3-(2,2-Dibutoxyéthyl)-3-méthylocta-1,7-diényl)-1-isopropyl-4-méthylcyclohexane (215)



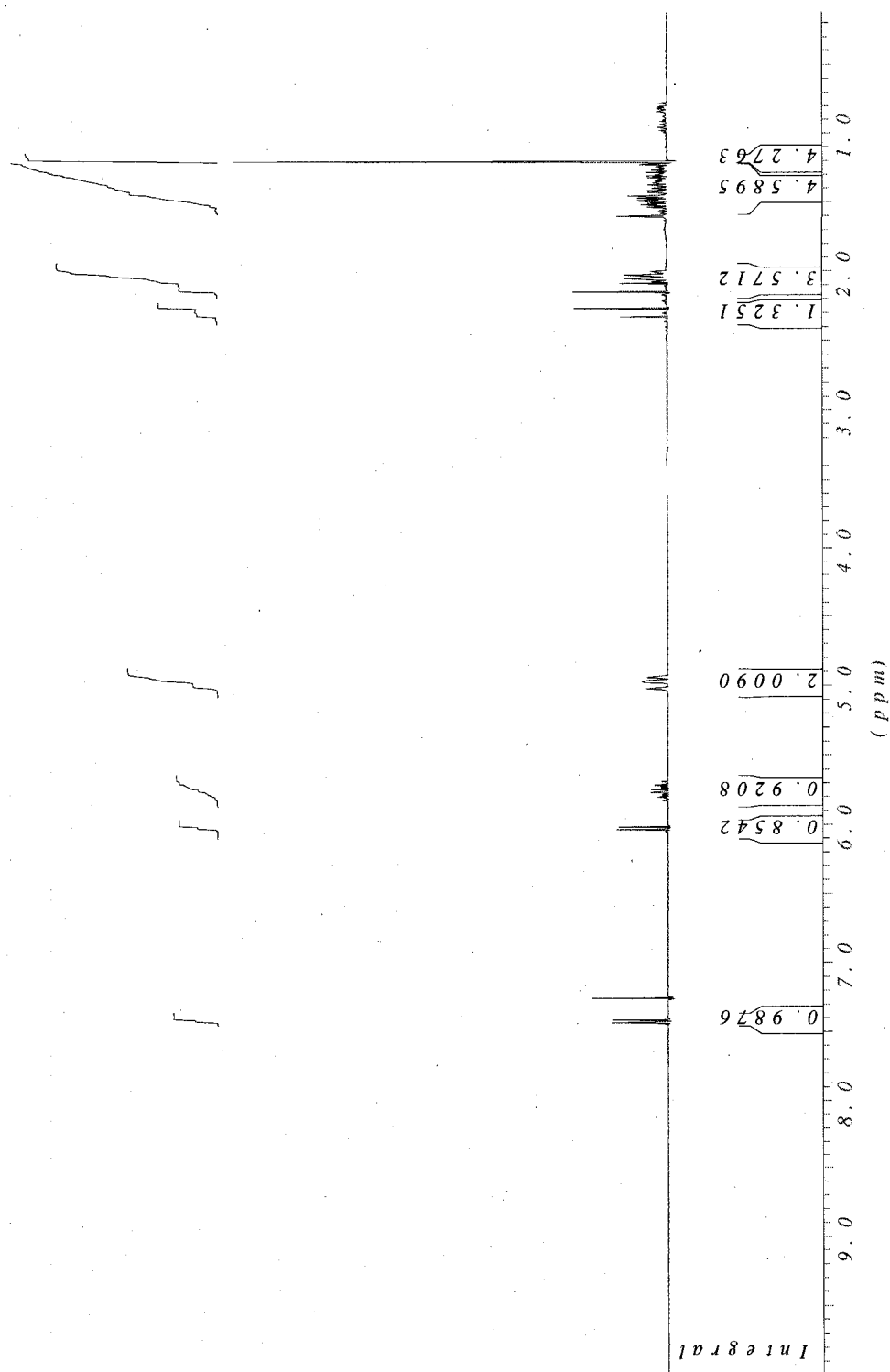
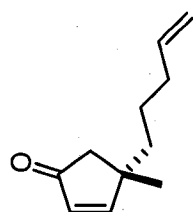
(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-7-én-1-ol (216)



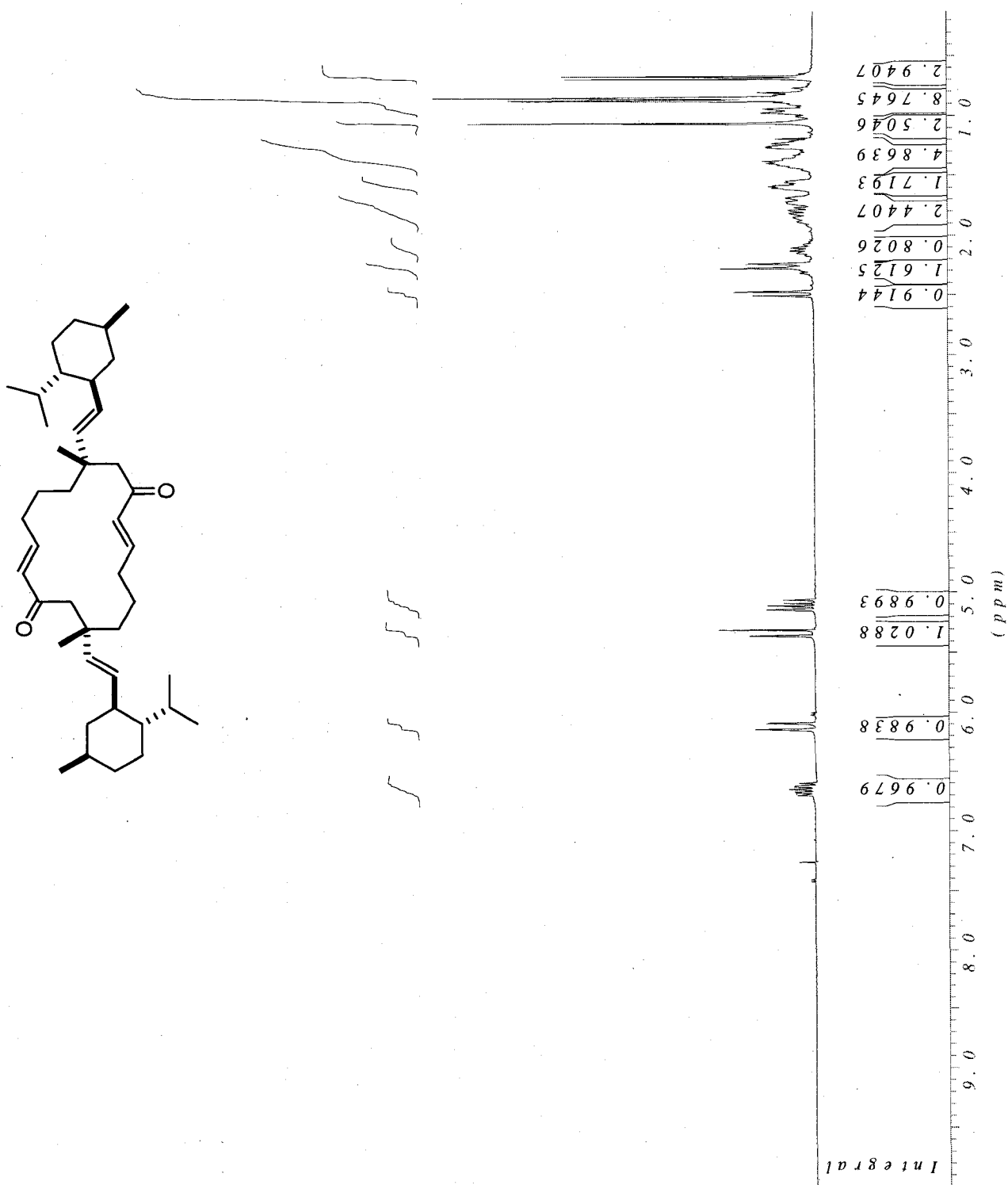
(S)-5-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-5-méthyl-déca-1,9-diène-3-ol (217)



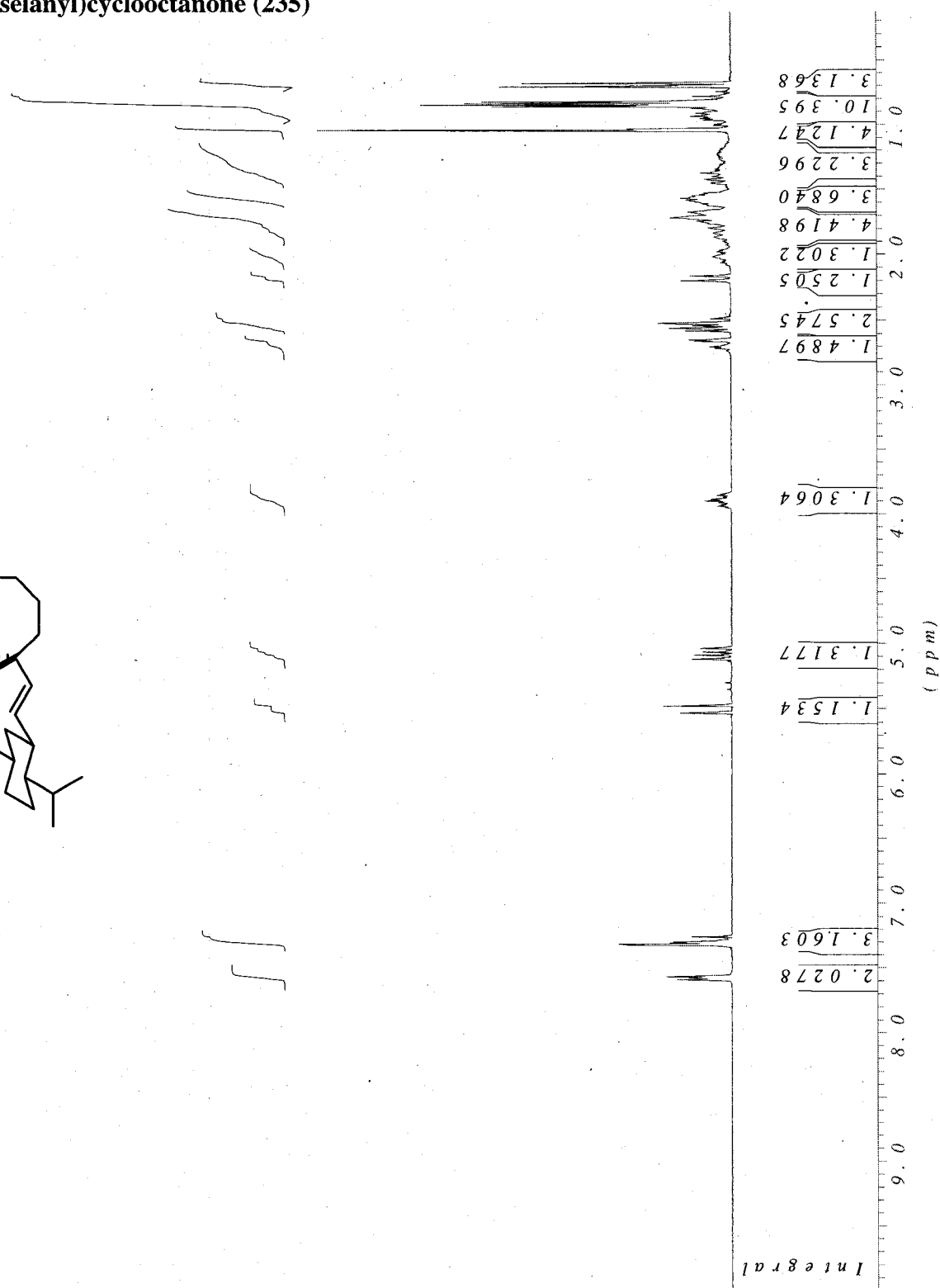
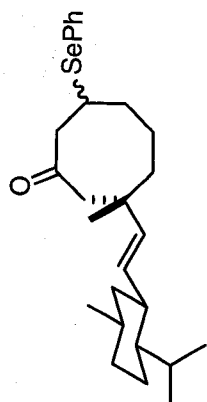
(S)-4-Méthyl-4-(pent-4-ényl)cyclopent-2-énone (227)



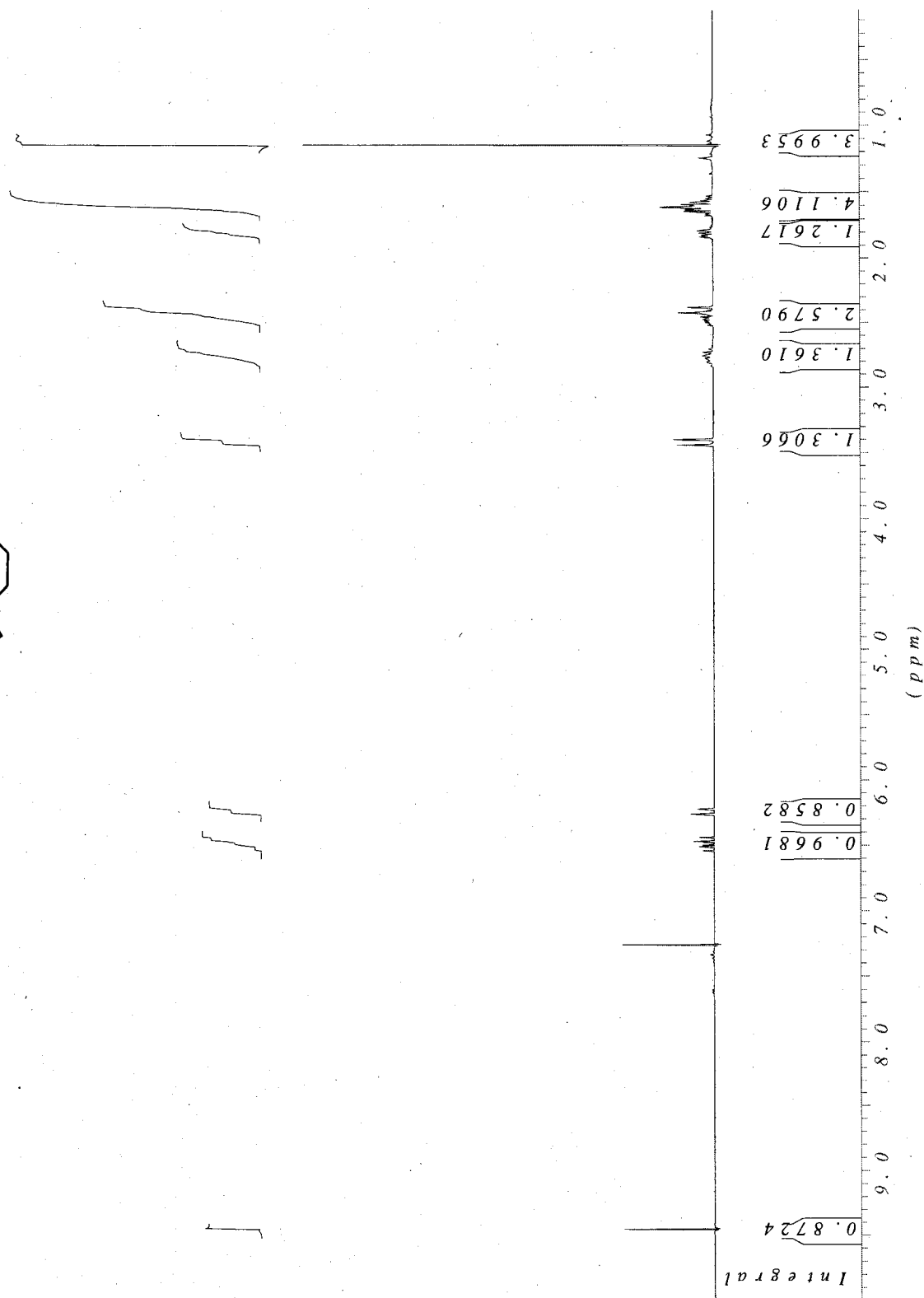
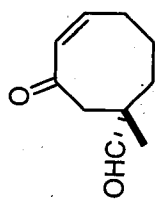
(2*E*,7*S*,10*E*,15*S*)-7,15-bis((*E*)-2-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-7,15-diméthylcyclohexadéca-2,10-diène-1,9-dione (228)



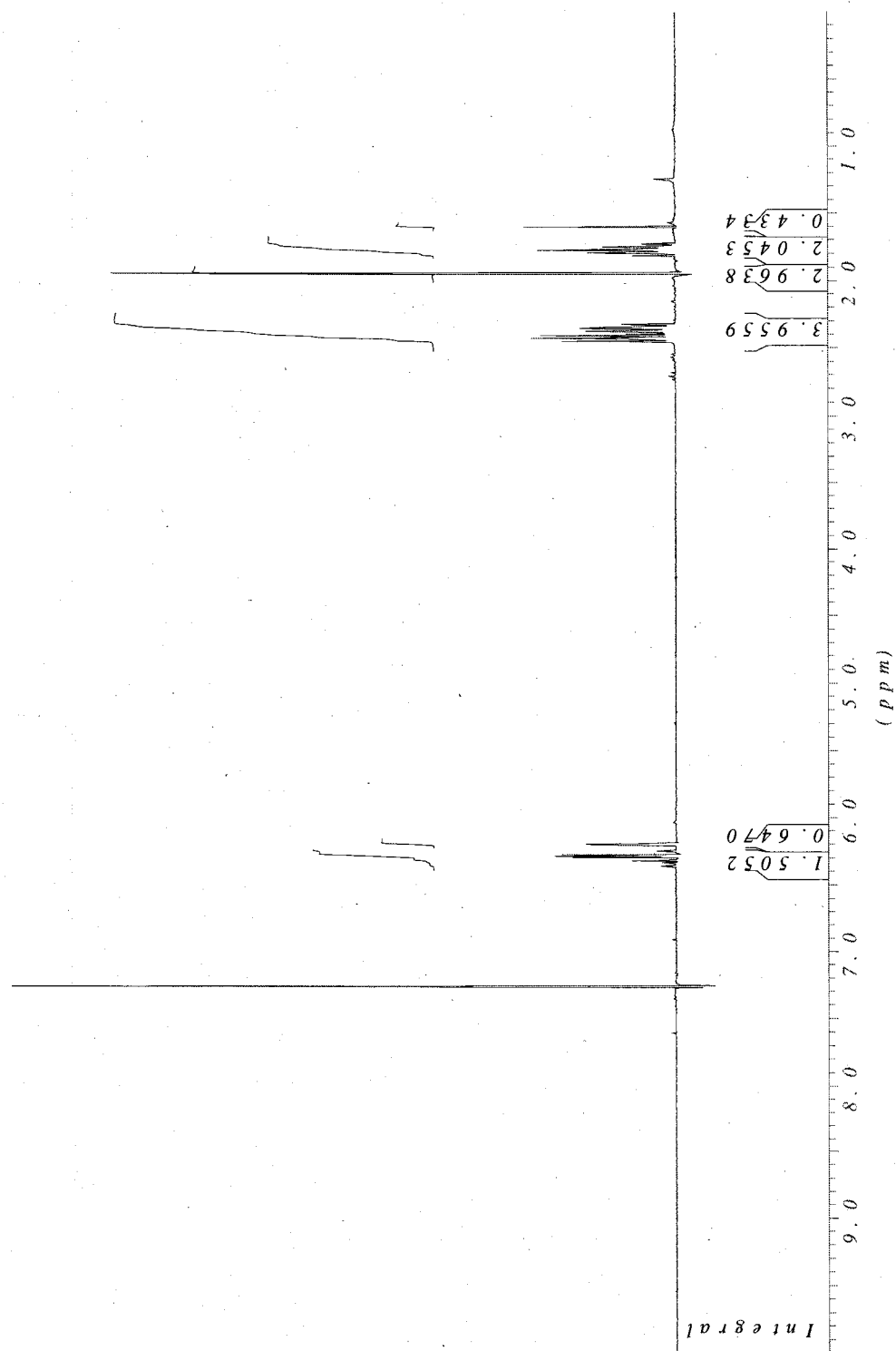
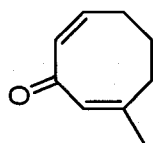
(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-7-(phénylsélanyl)cyclooctanone (235)



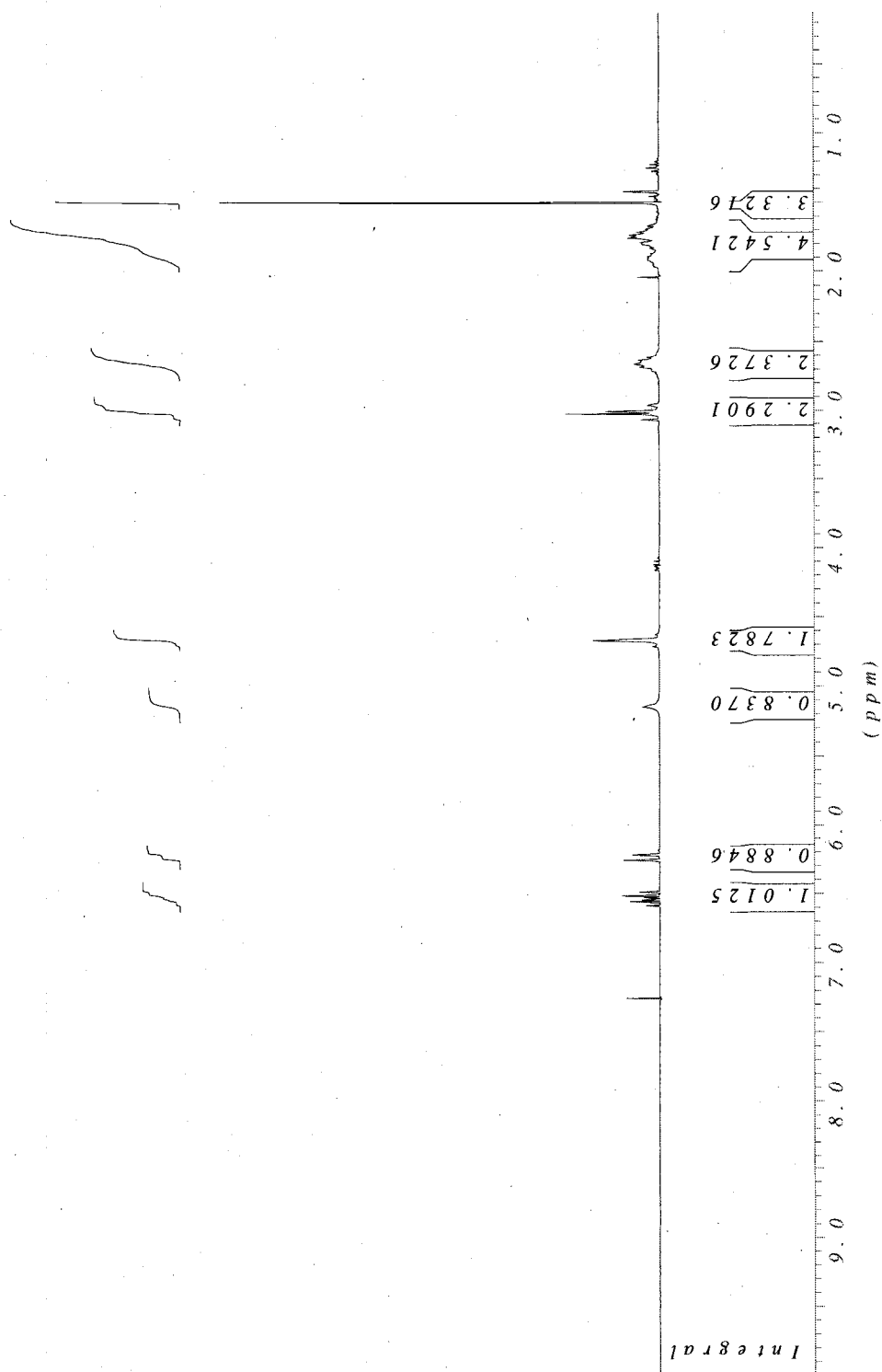
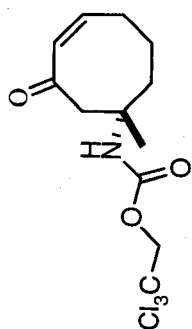
(S,Z)-1-Méthyl-3-oxocyclooct-4-ènecarbaldéhyde (237)



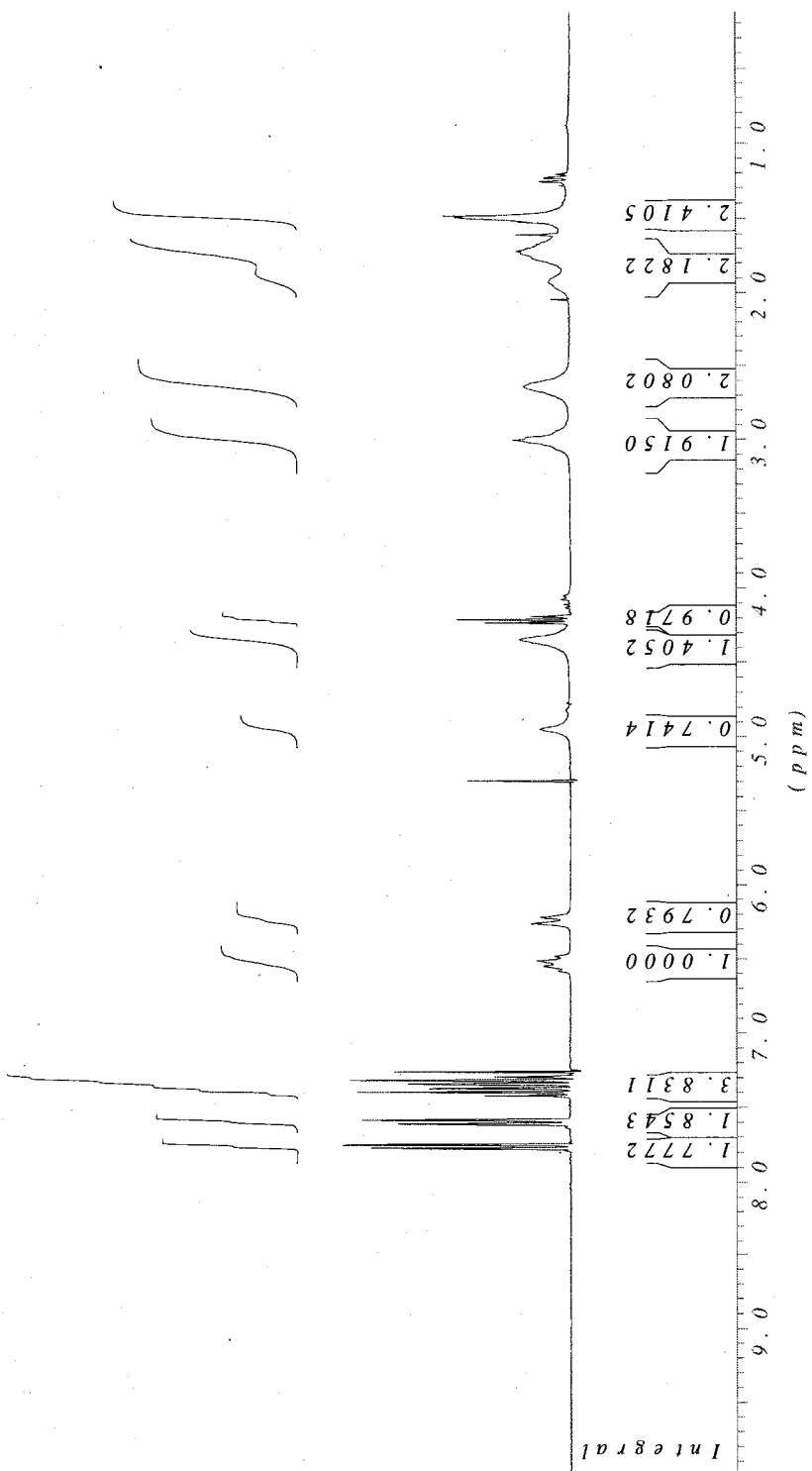
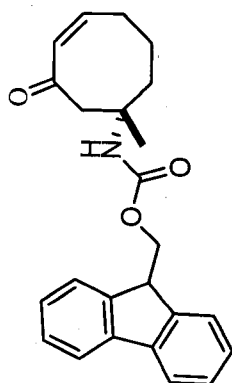
(2Z,7Z)-3-Méthylcycloocta-2,7-diénone (240)



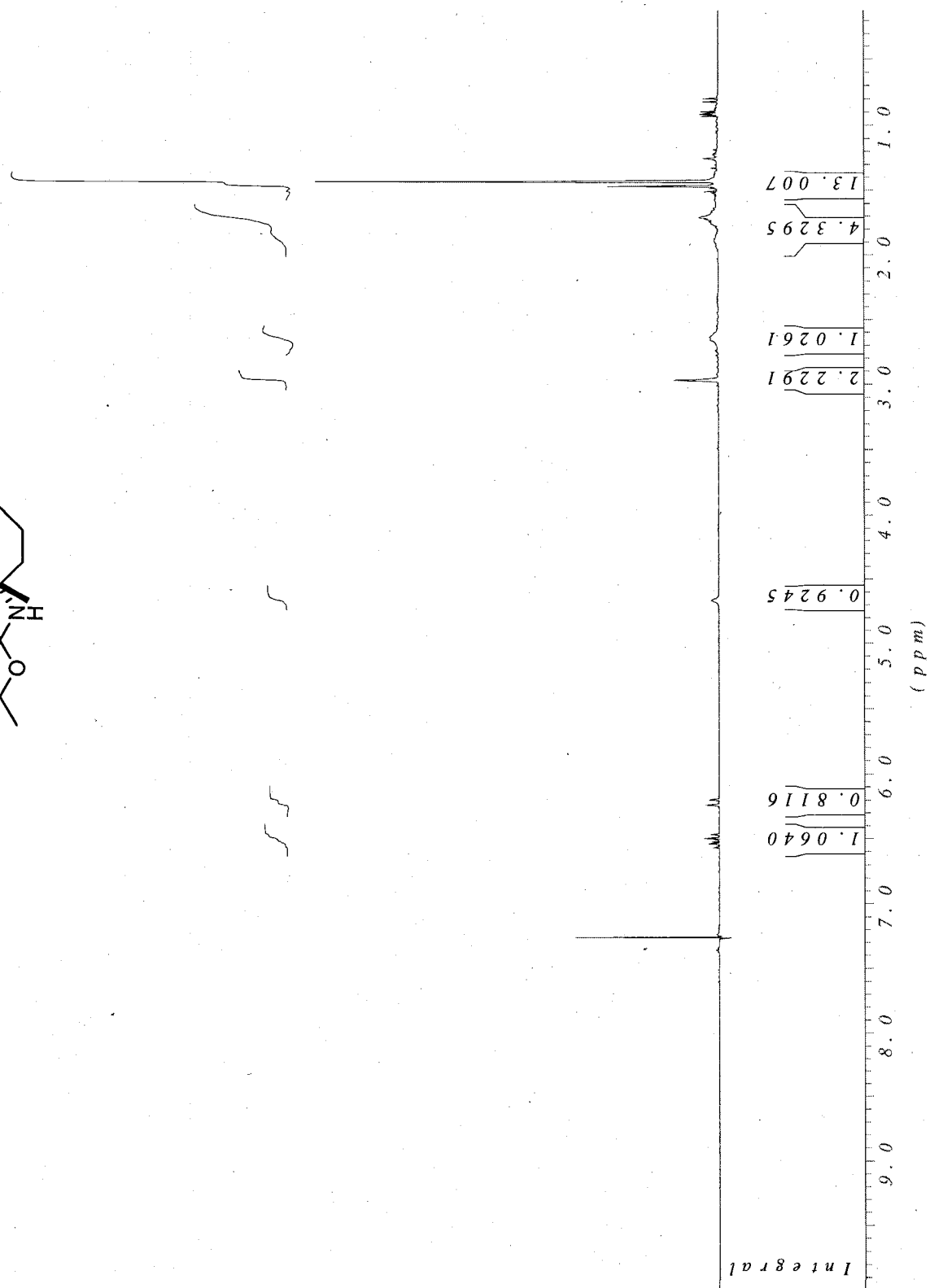
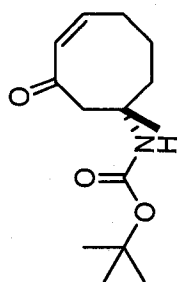
2,2,2-Trichloroéthyl (S,Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-énylcarbamate (241)



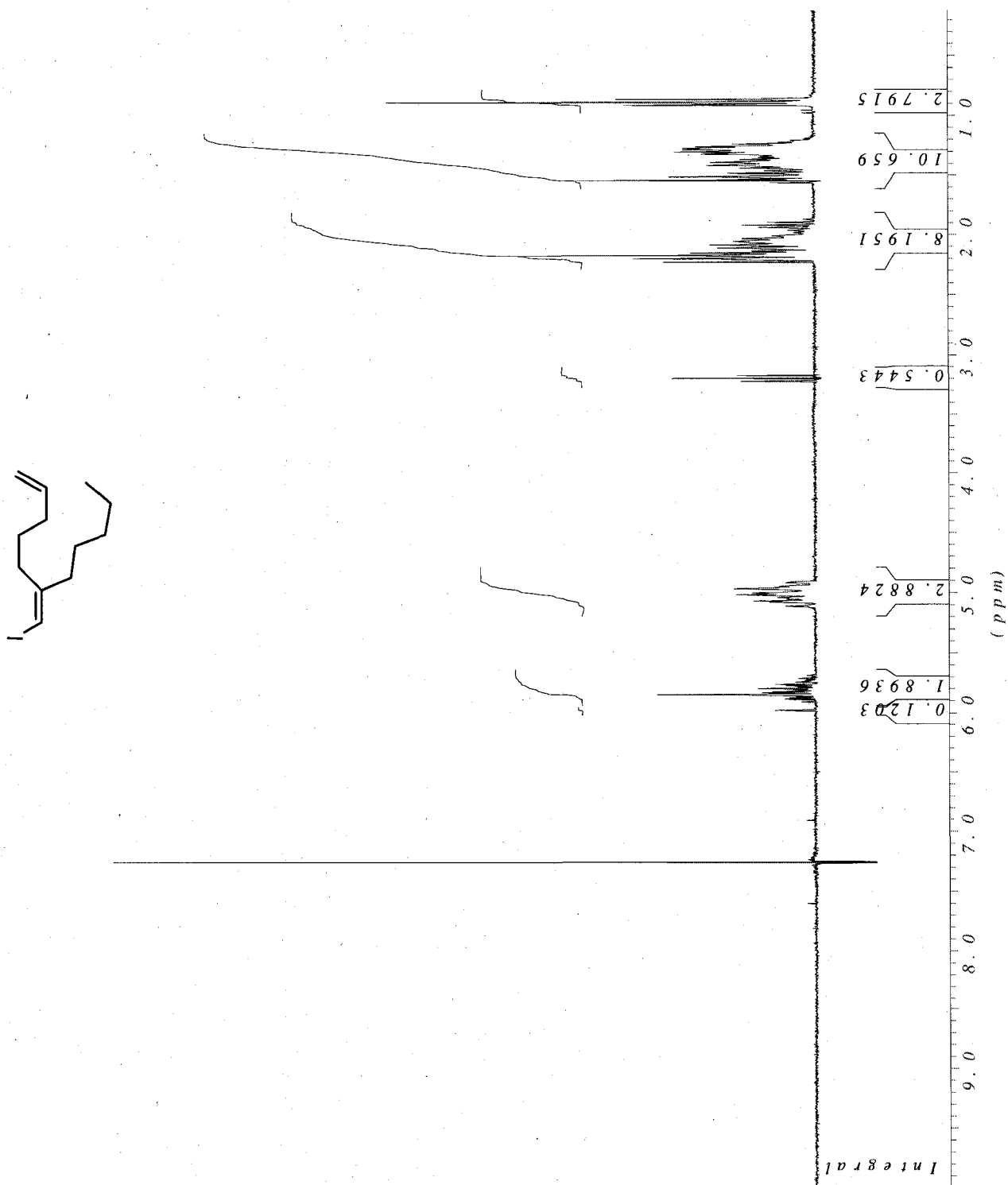
(9H-Fluorèn-9-yl)méthyl (S,Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-énylcarbamate (242)



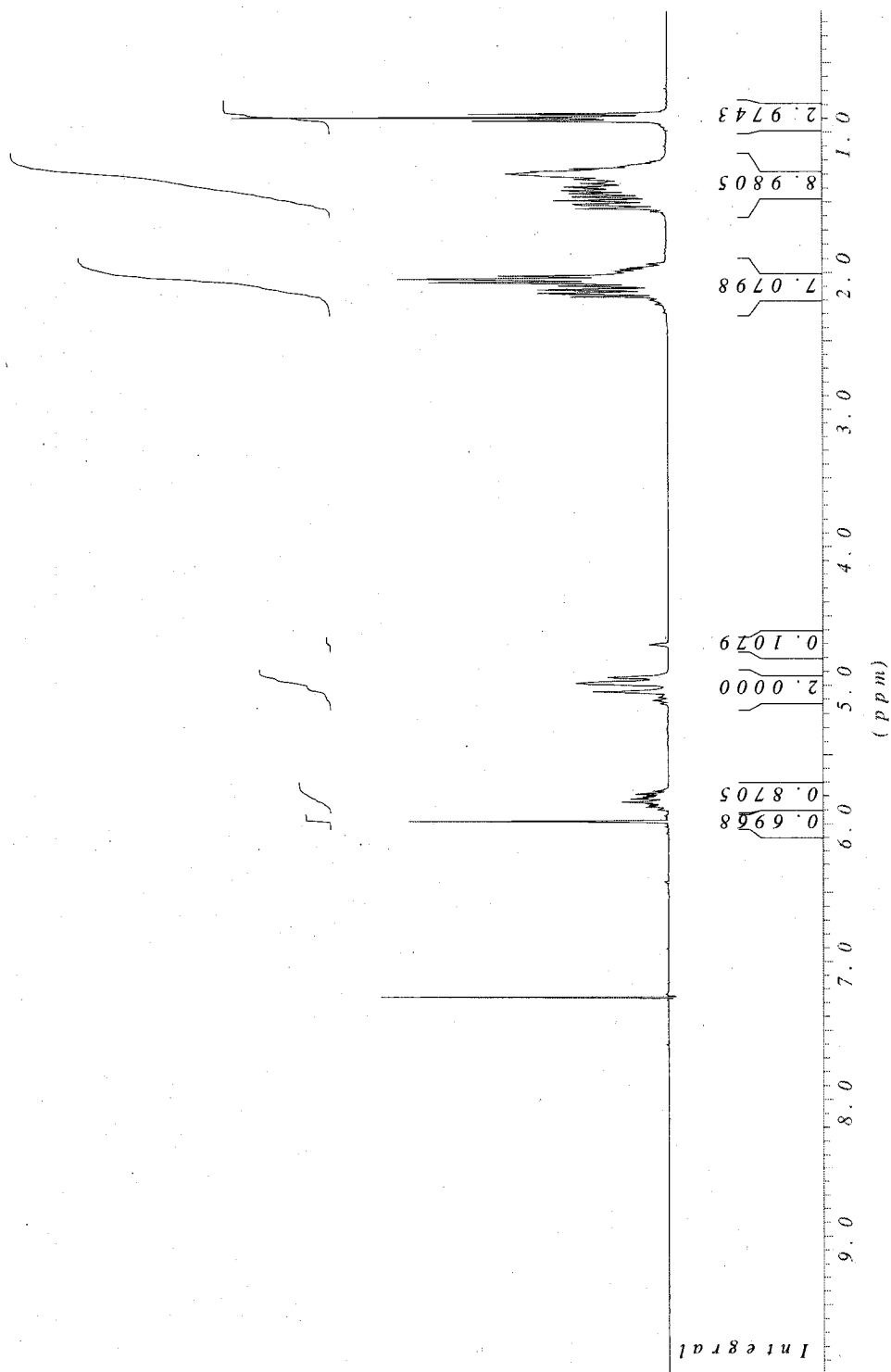
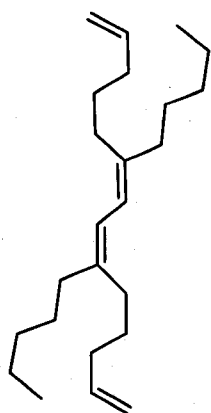
***t*-Butyl (S,Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-énylcarbamate (243)**



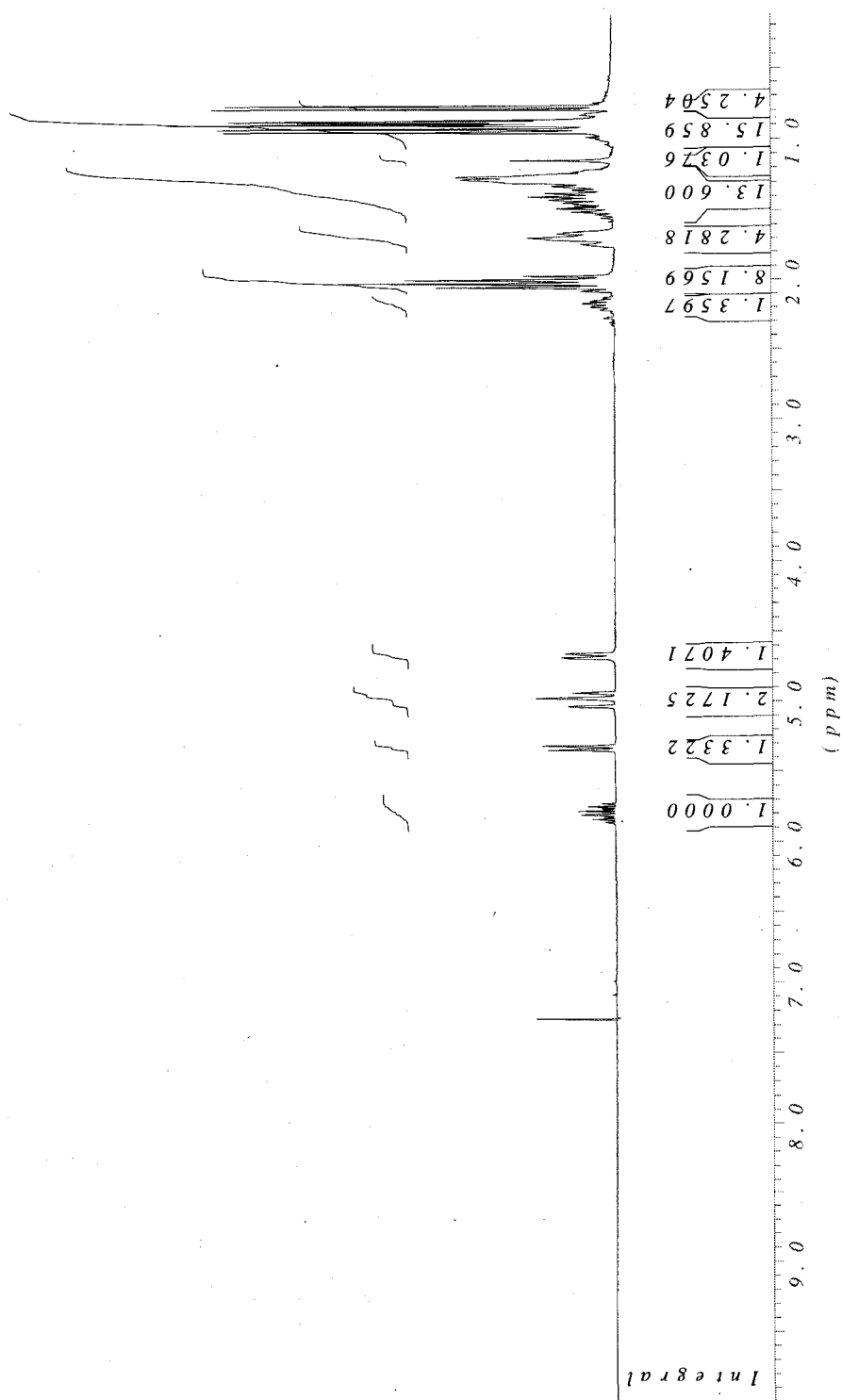
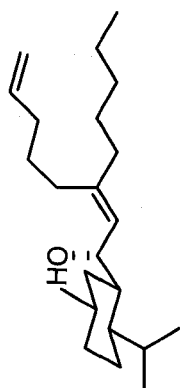
(Z)-6-(Iodométhylène)undéc-1-ène (245)



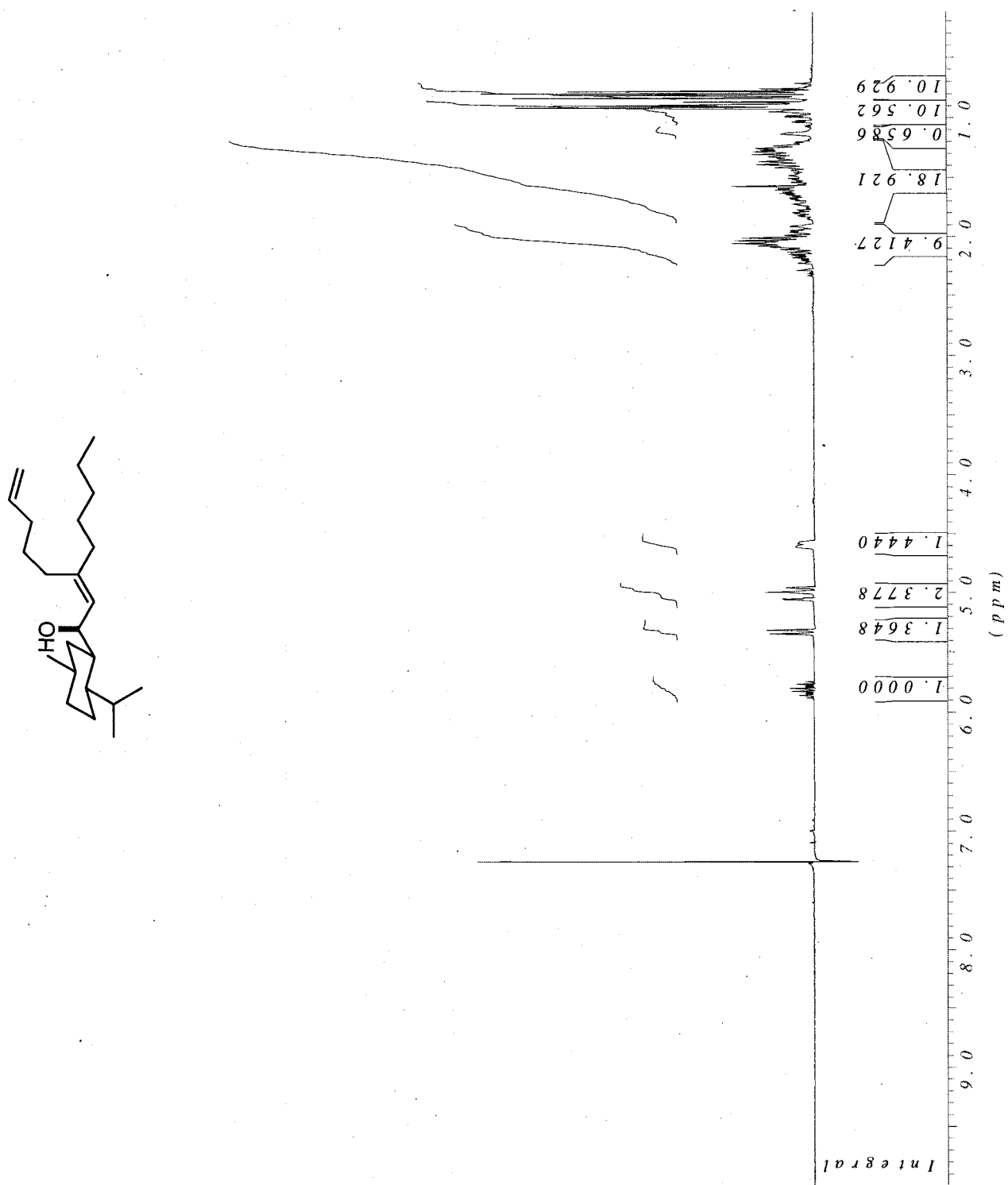
(6Z,8Z)-6,9-Dipentyltétradéca-1,6,8,13-tétraène (249)



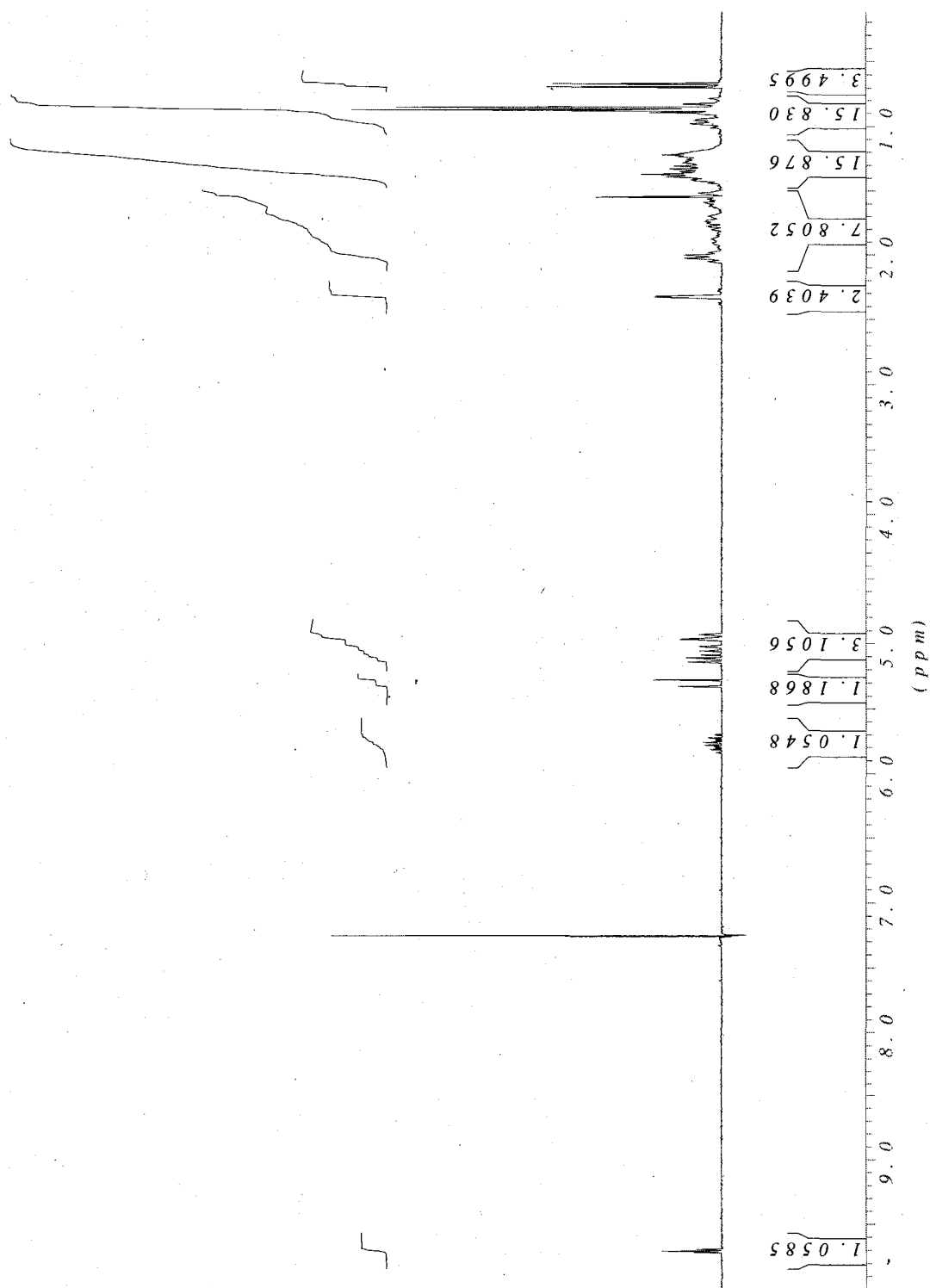
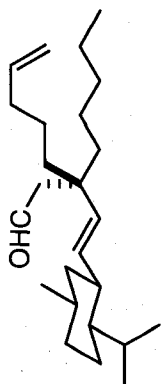
(S,Z)-1-((1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-pentylocta-2,7-diène-1-ol (252)



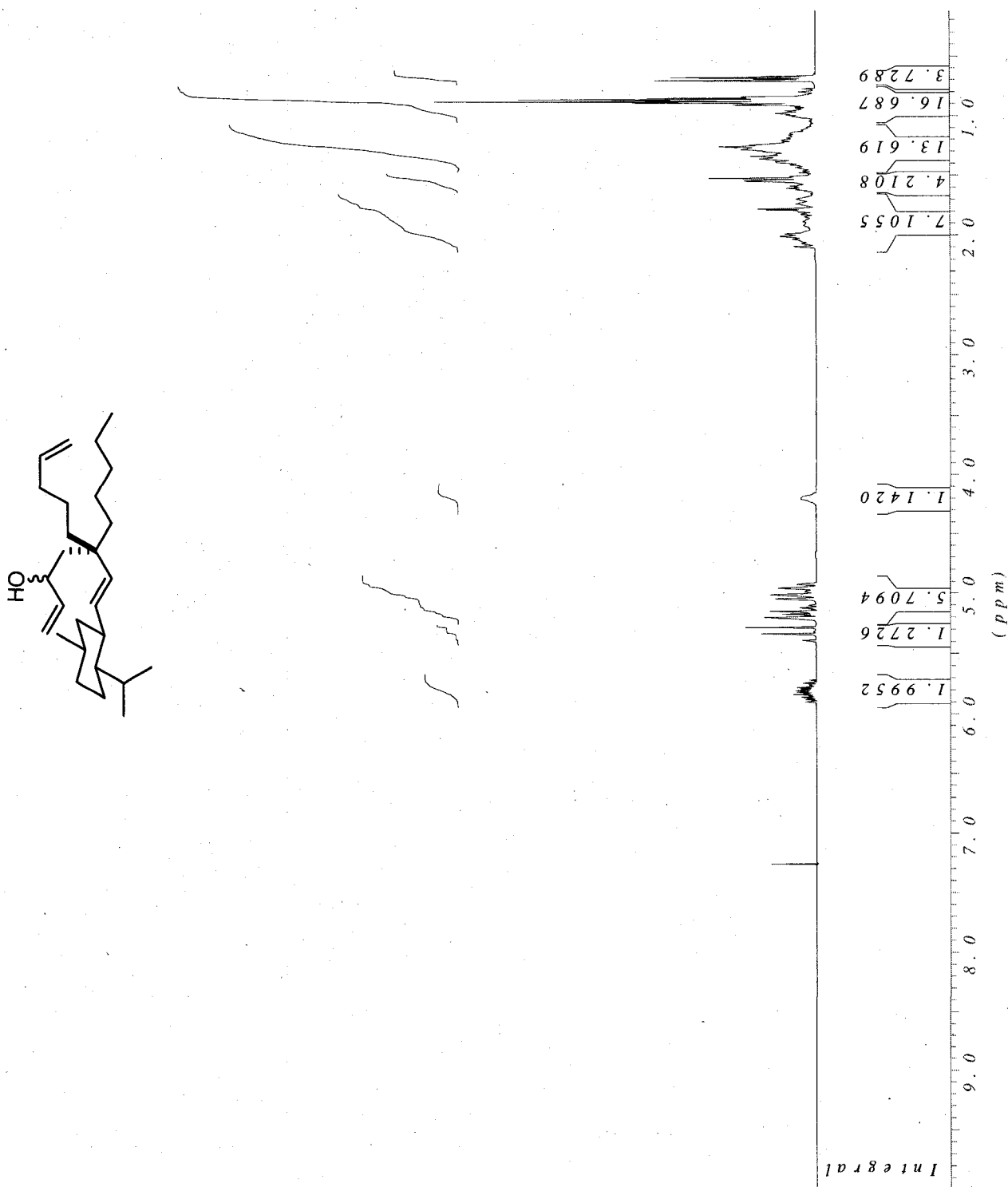
(*R,Z*)-1-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-pentylocta-2,7-diène-1-ol (253)



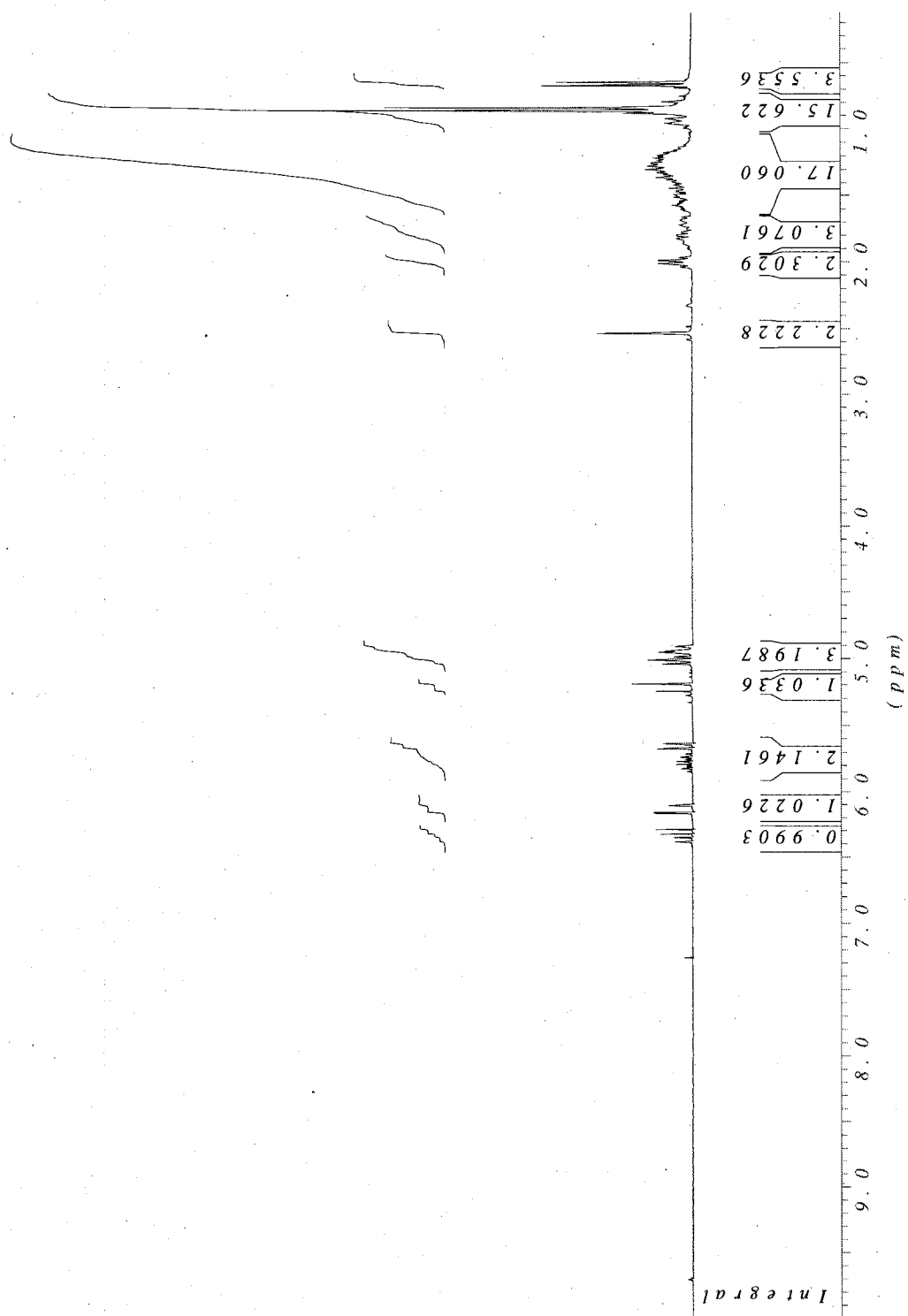
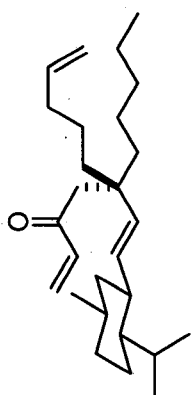
(R)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-pentyloct-7-éнал (254)



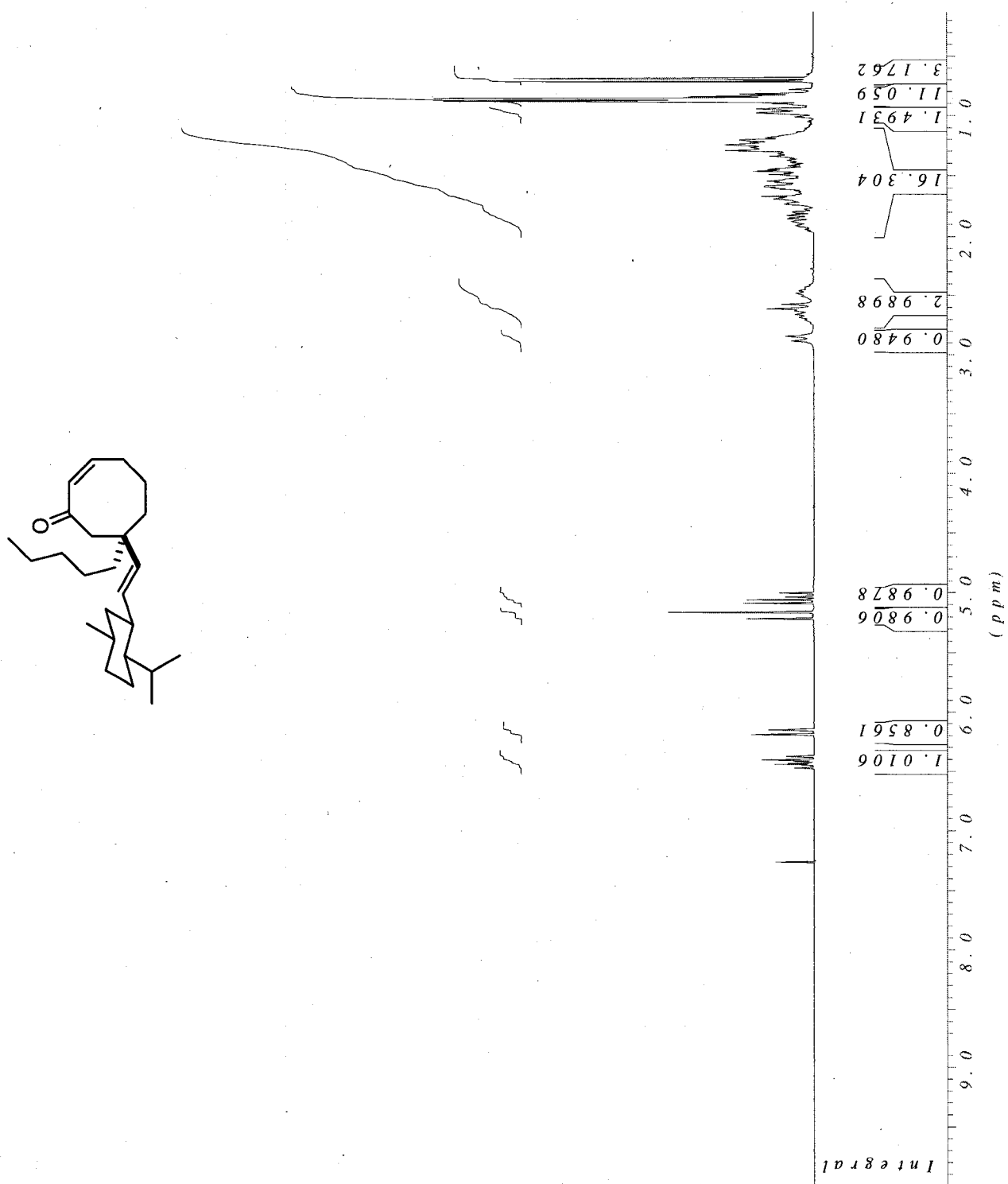
(R)-5-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-5-pentyldéca-1,9-diène-3-ol (255)



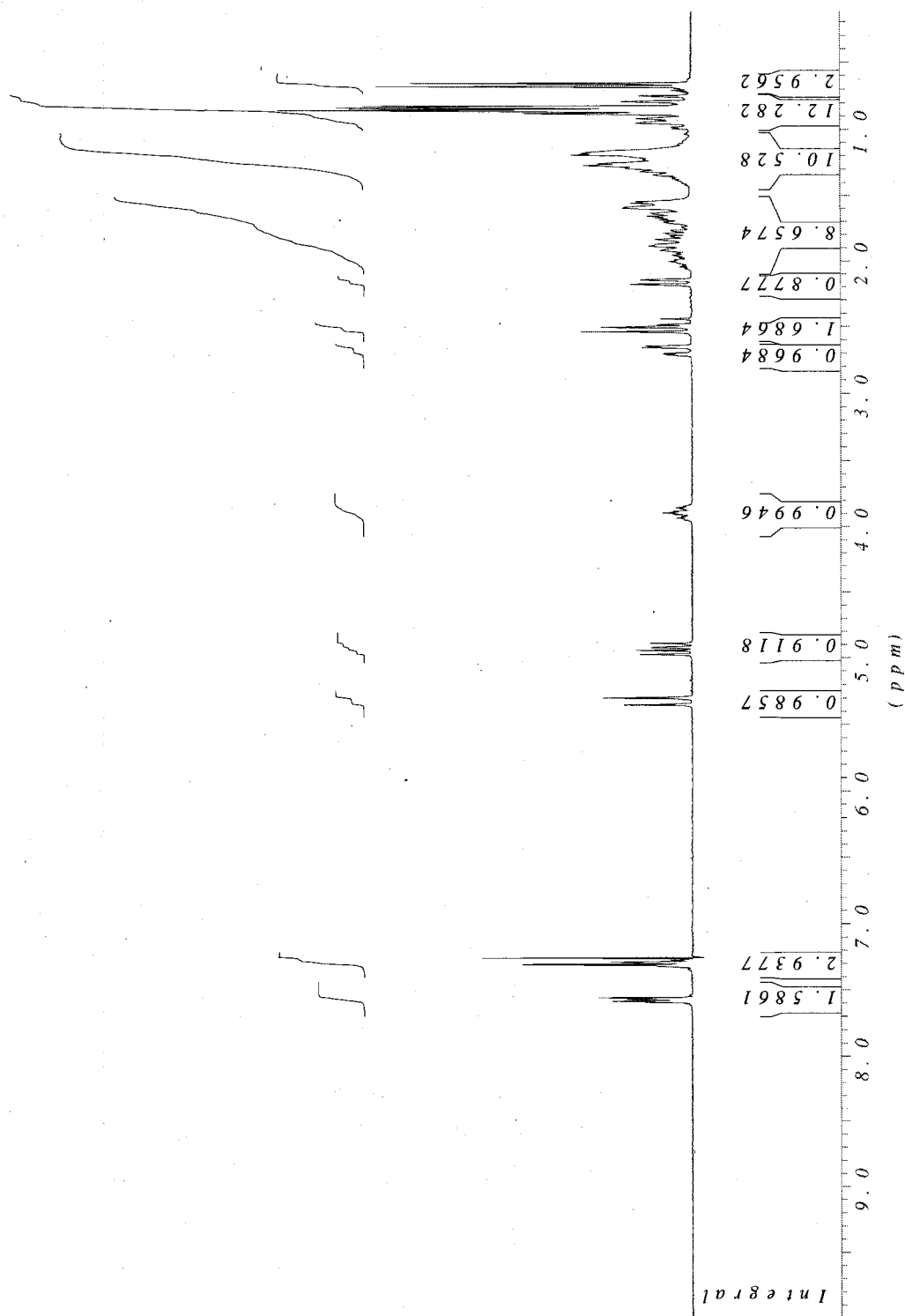
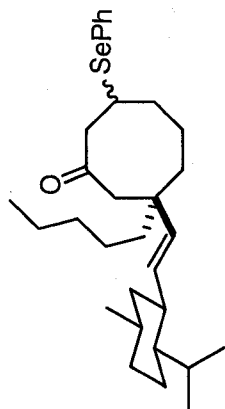
(R)-5-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-5-pentyl-déca-1,9-diène-3-one (256)



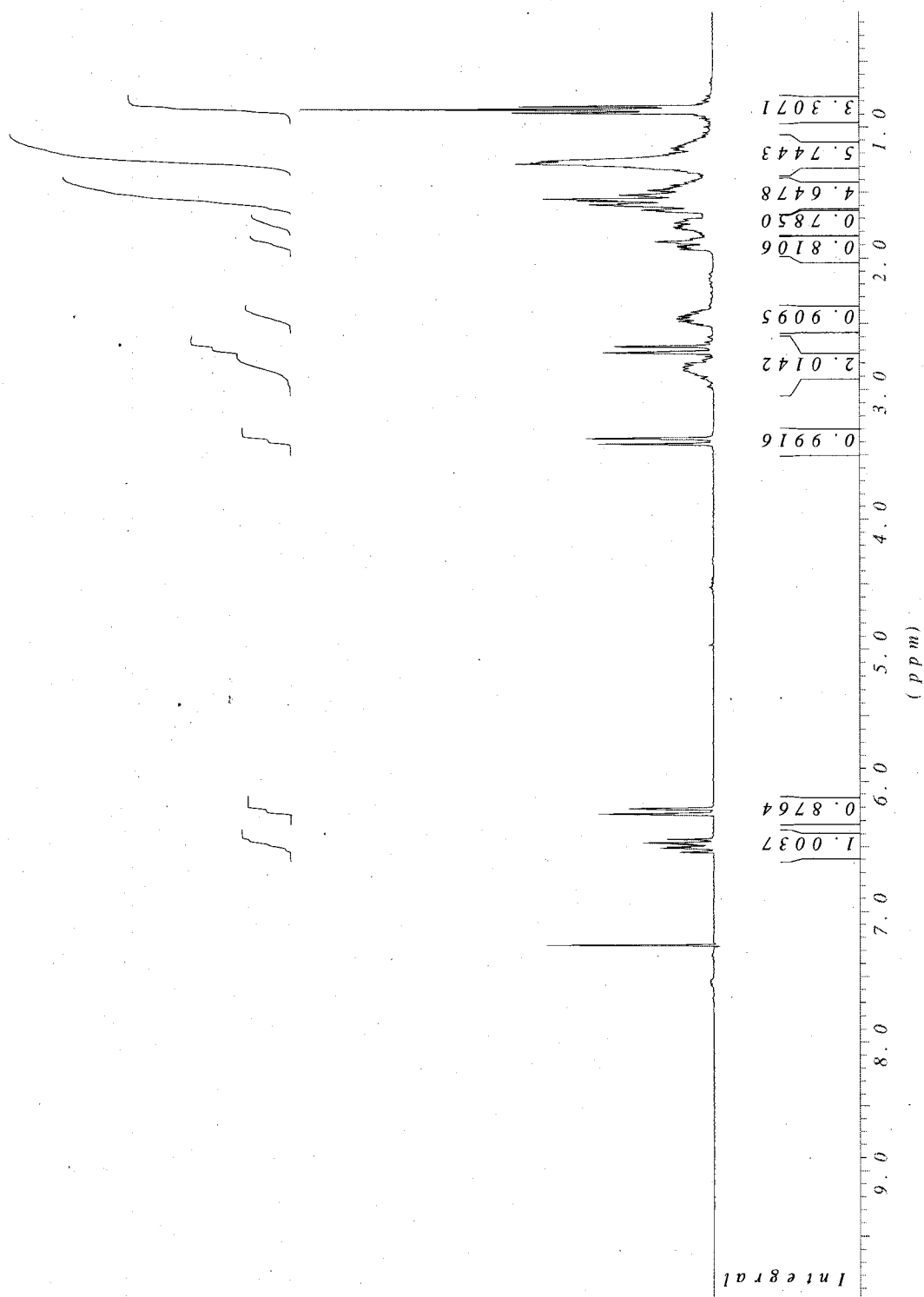
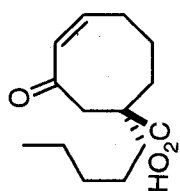
(*R*,2*Z*)-7-((*E*)-2-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-7-pentylcyclooct-2-énone (257)



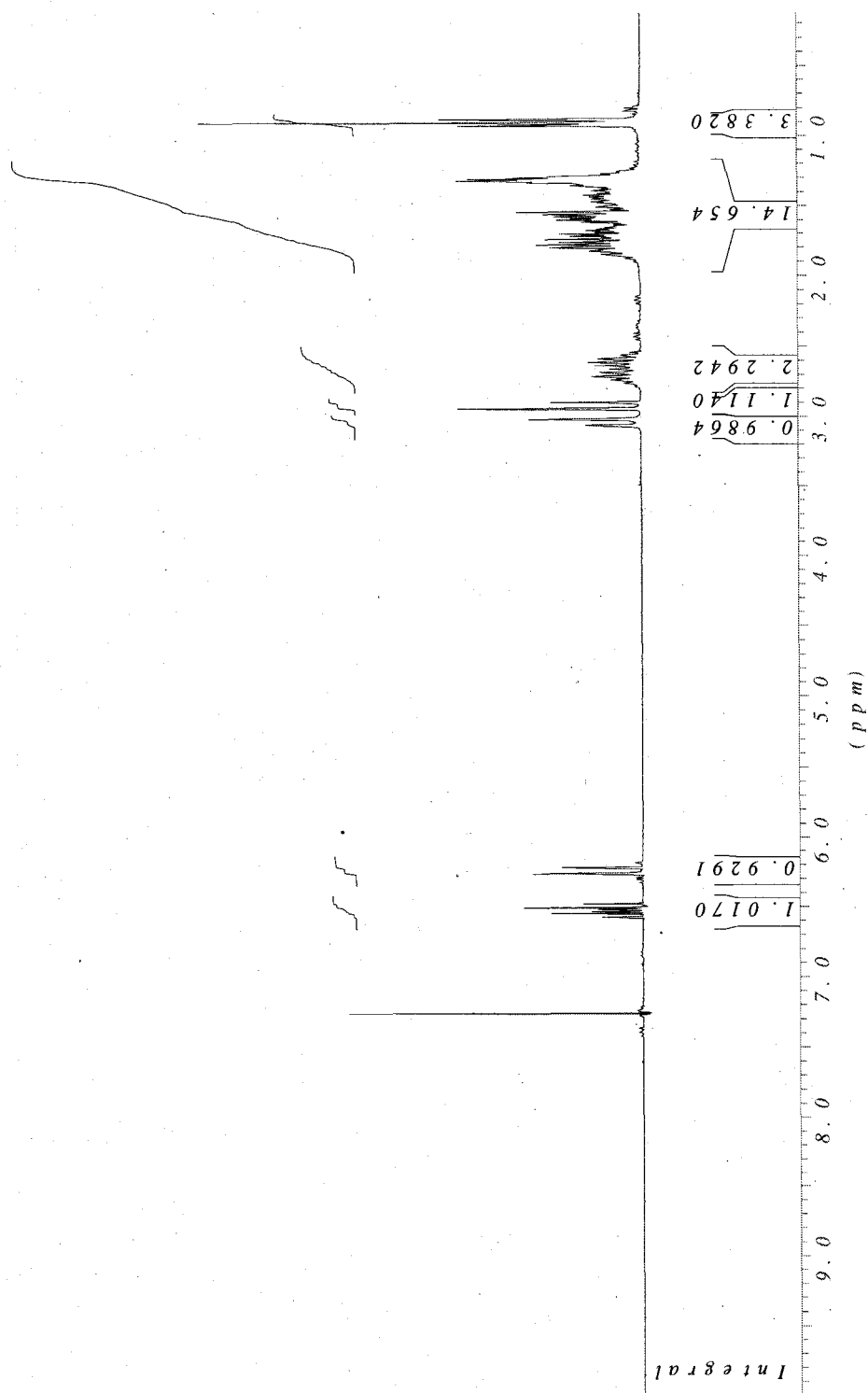
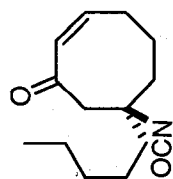
(R)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-pentyl-7-(phénylsélanyl)cyclooctanone (258)



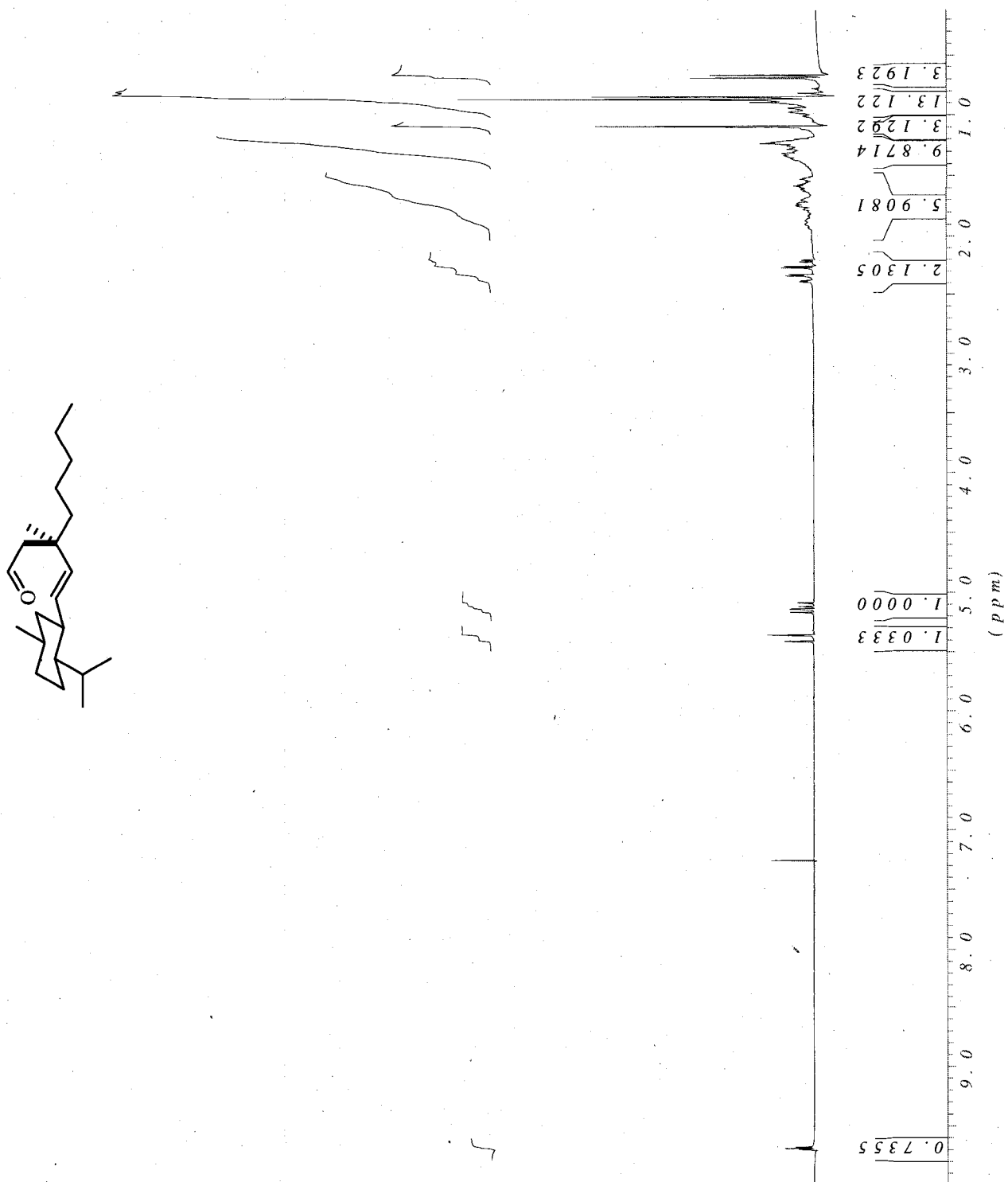
Acide (*R,Z*)-3-oxo-1-pentylcyclooct-4-ènecarboxylique (259)



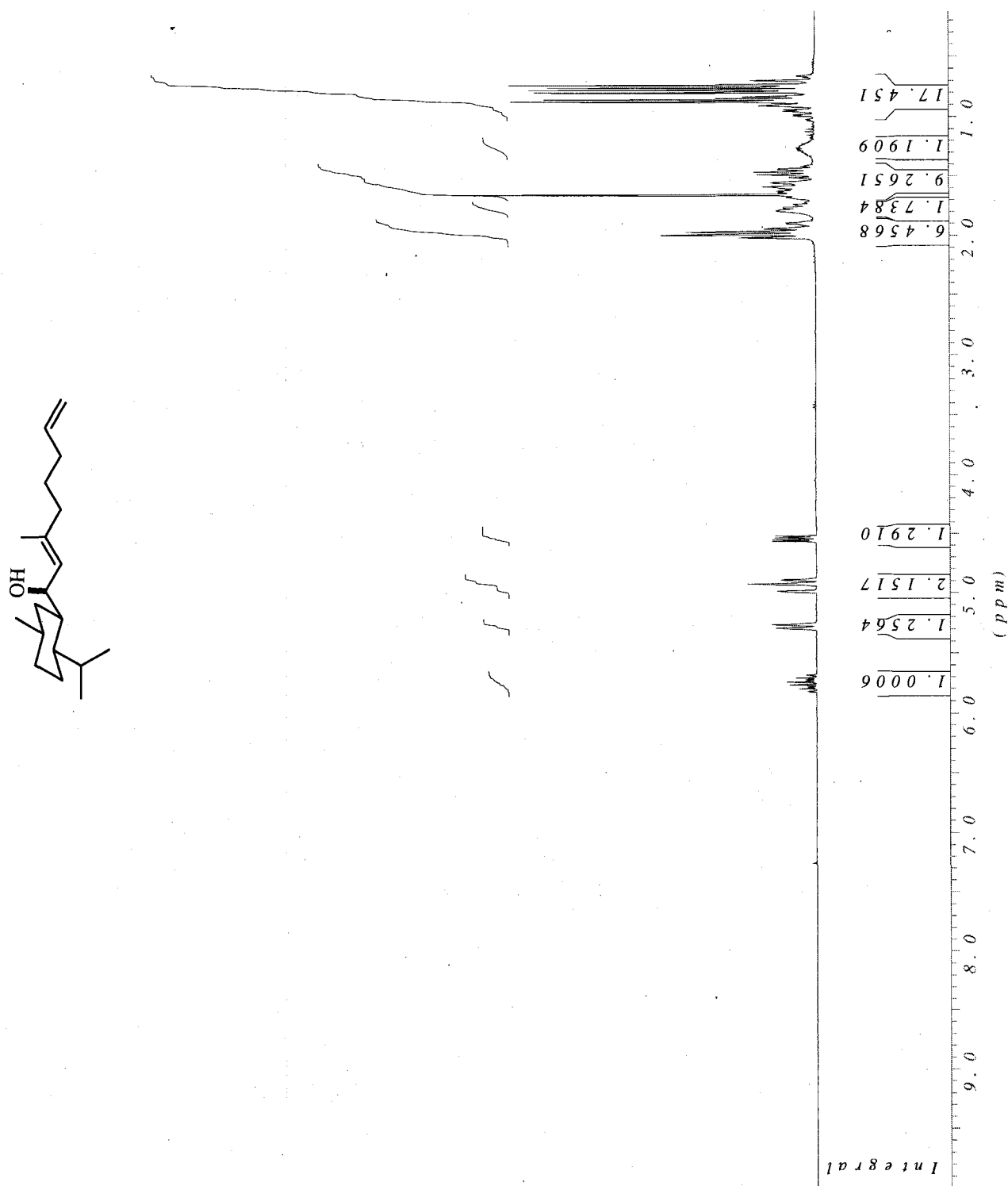
(R,Z)-7-Isocyanato-7-pentylcyclooct-2-énone (260)



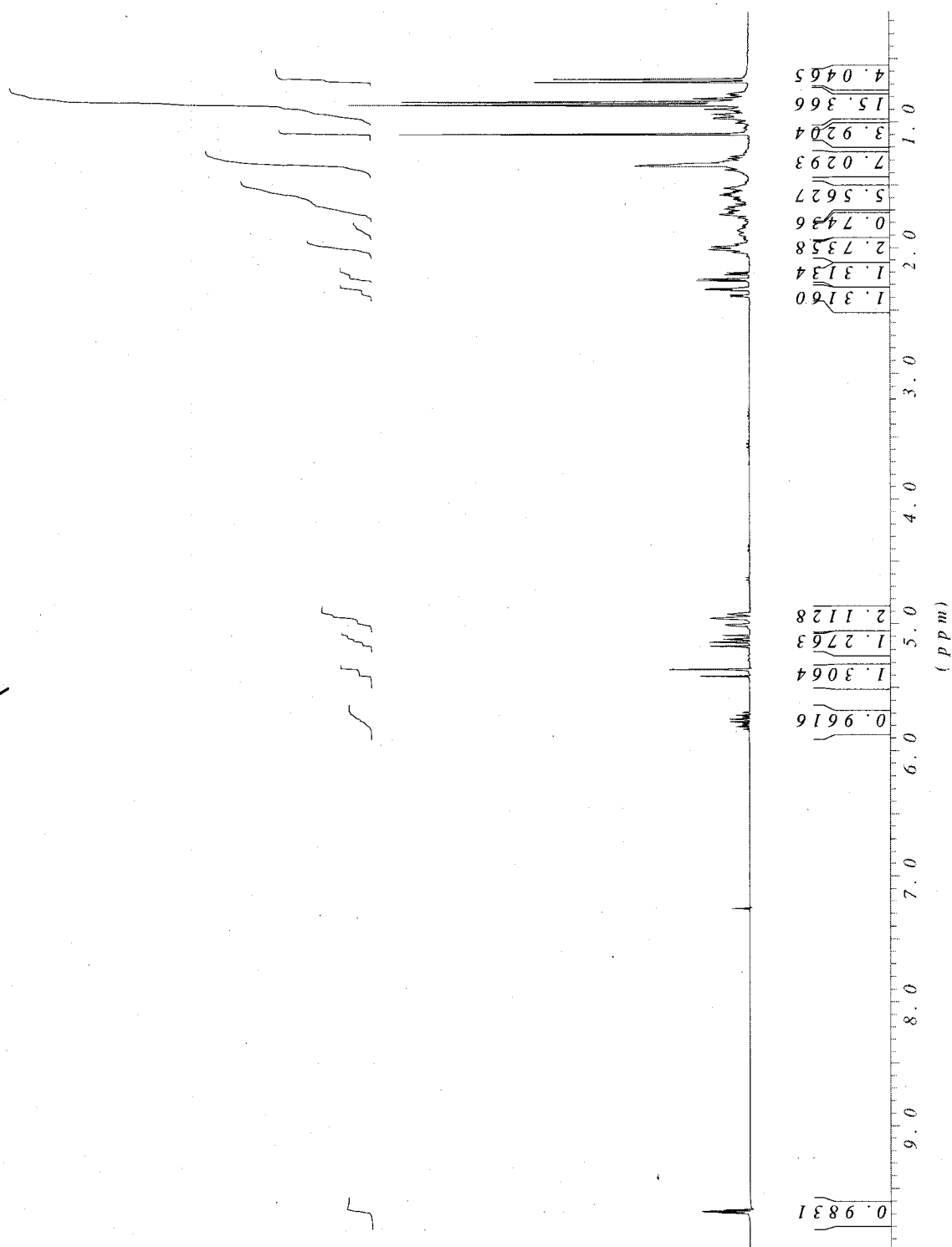
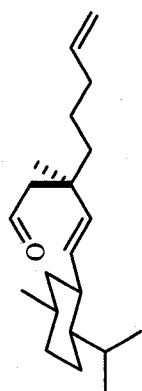
(R)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyloctanal (261)



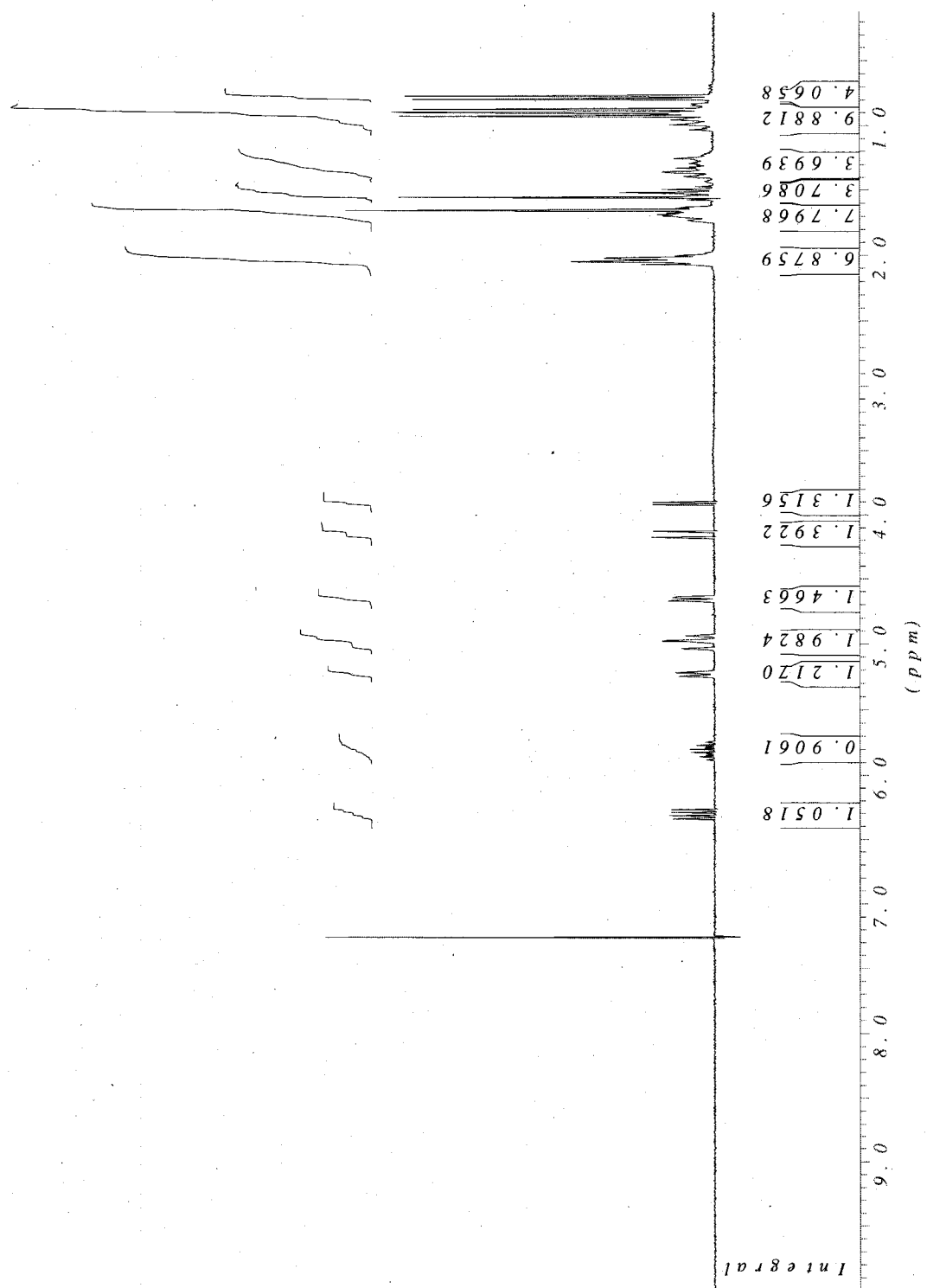
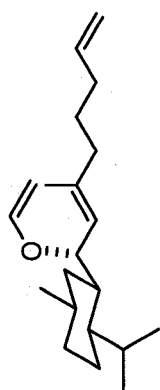
(*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthylocta-2,7-dién-1-ol (262)



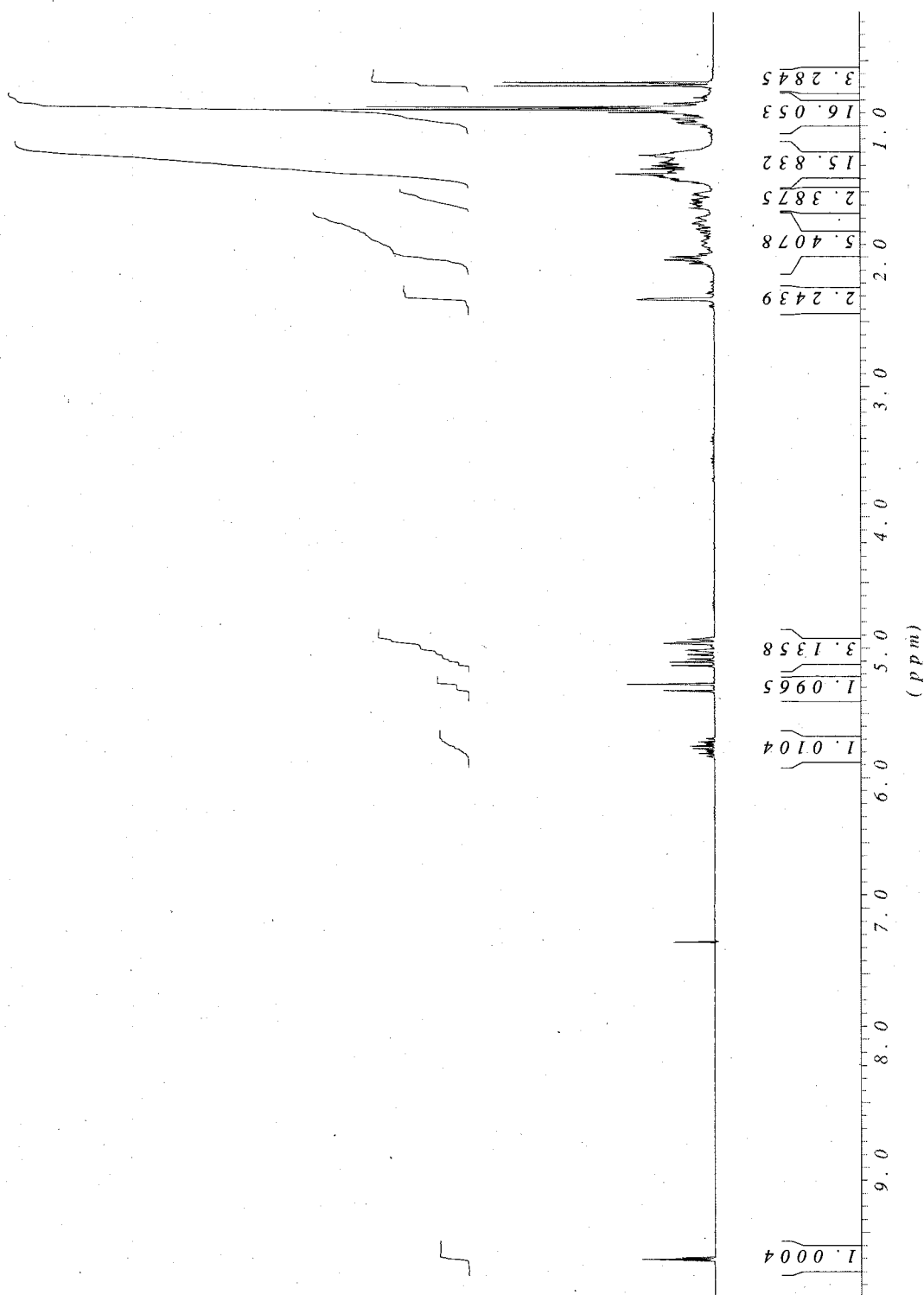
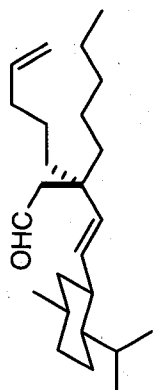
(R)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-7-énoal (263)



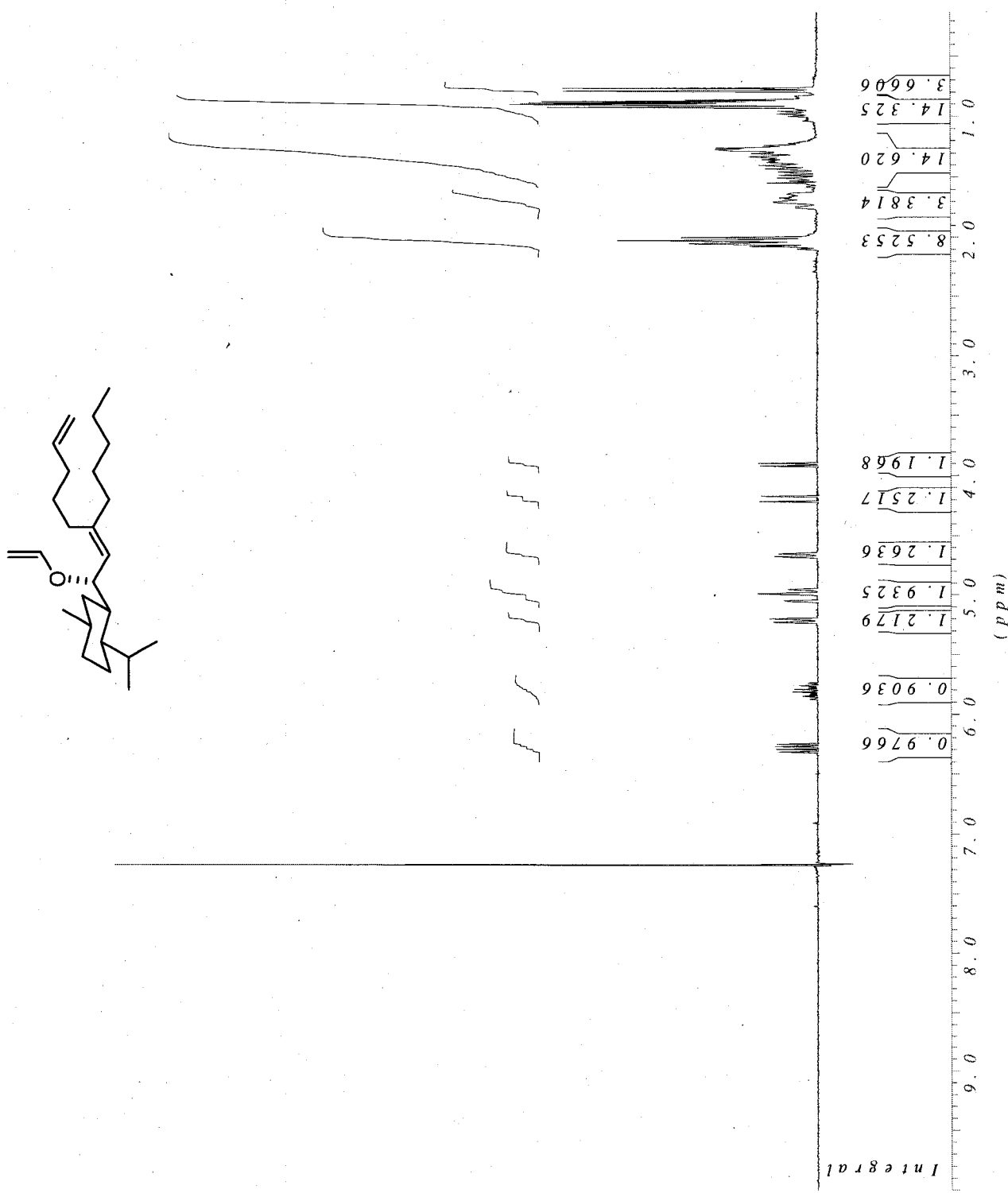
(1*S*,2*R*,4*R*)-1-Isopropyl-4-méthyl-2-((*S,E*)-3-méthyl-1-(vinyl-oxy)octa-2,7-diényl)cyclohexane (264)



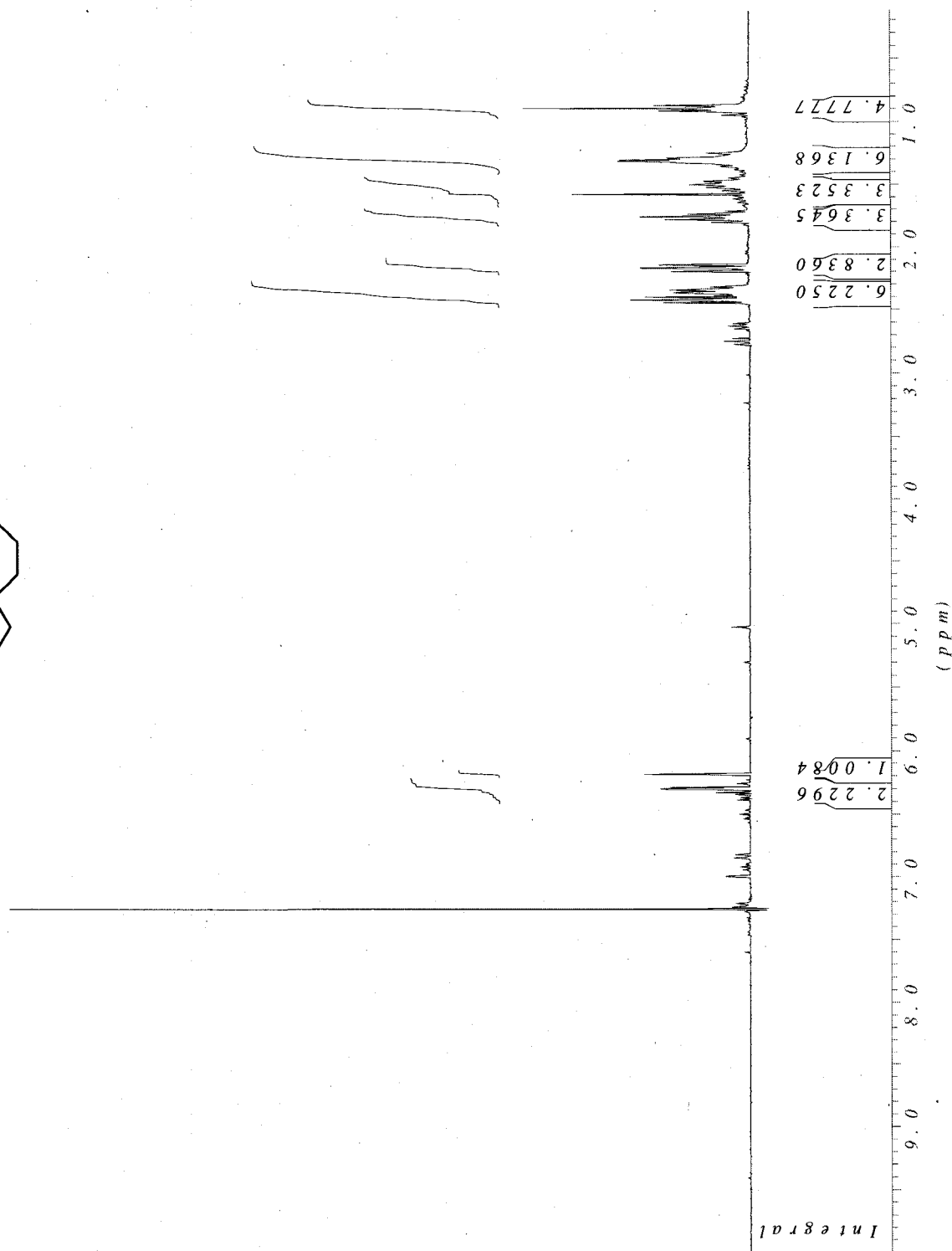
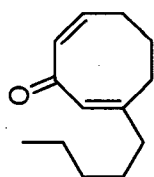
(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-pentyloct-7-éнал (265)



(1*S*,2*R*,4*R*)-1-Isopropyl-4-méthyl-2-((*S*,*Z*)-3-pentyl-1-(vinyl-*oxy*)octa-2,7-diényl)cyclohexane (266)

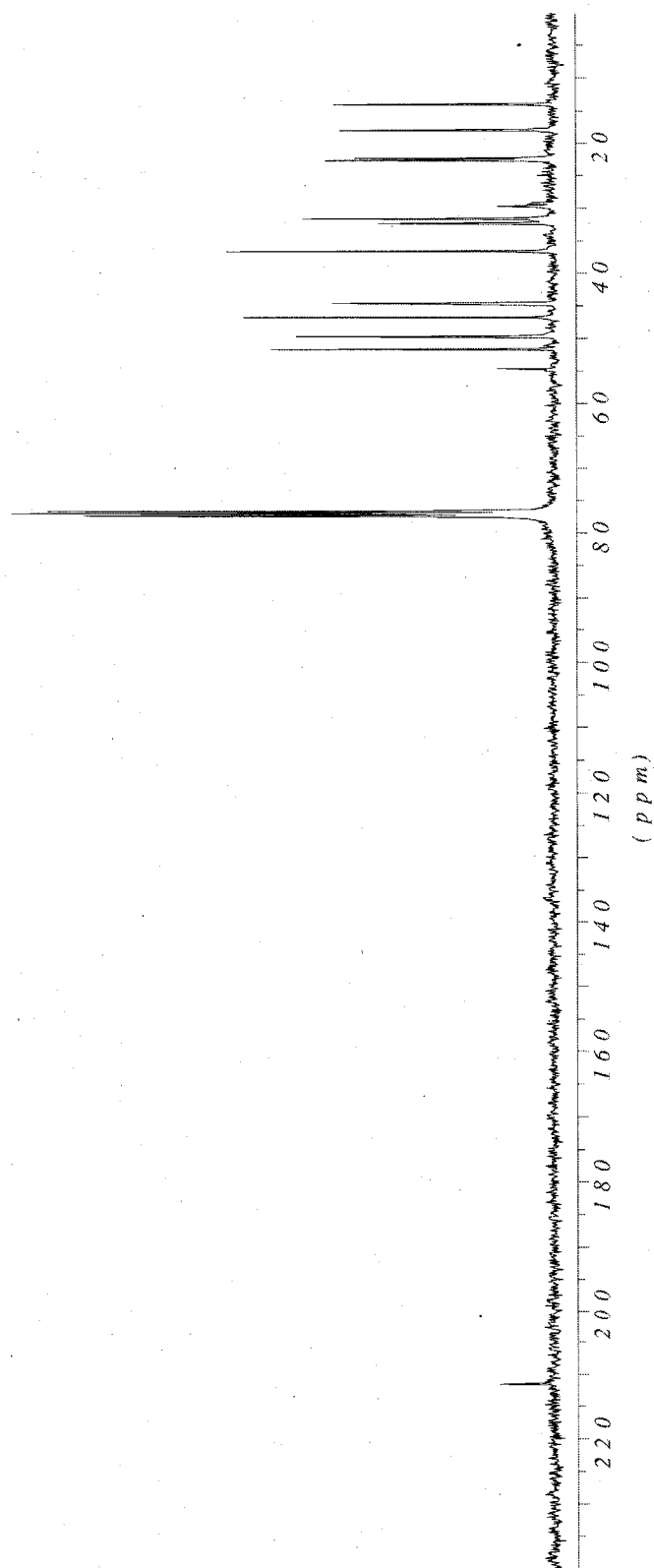
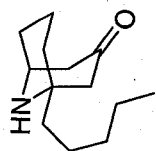


(2Z,7Z)-3-Pentylcycloocta-2,7-dienone (267)

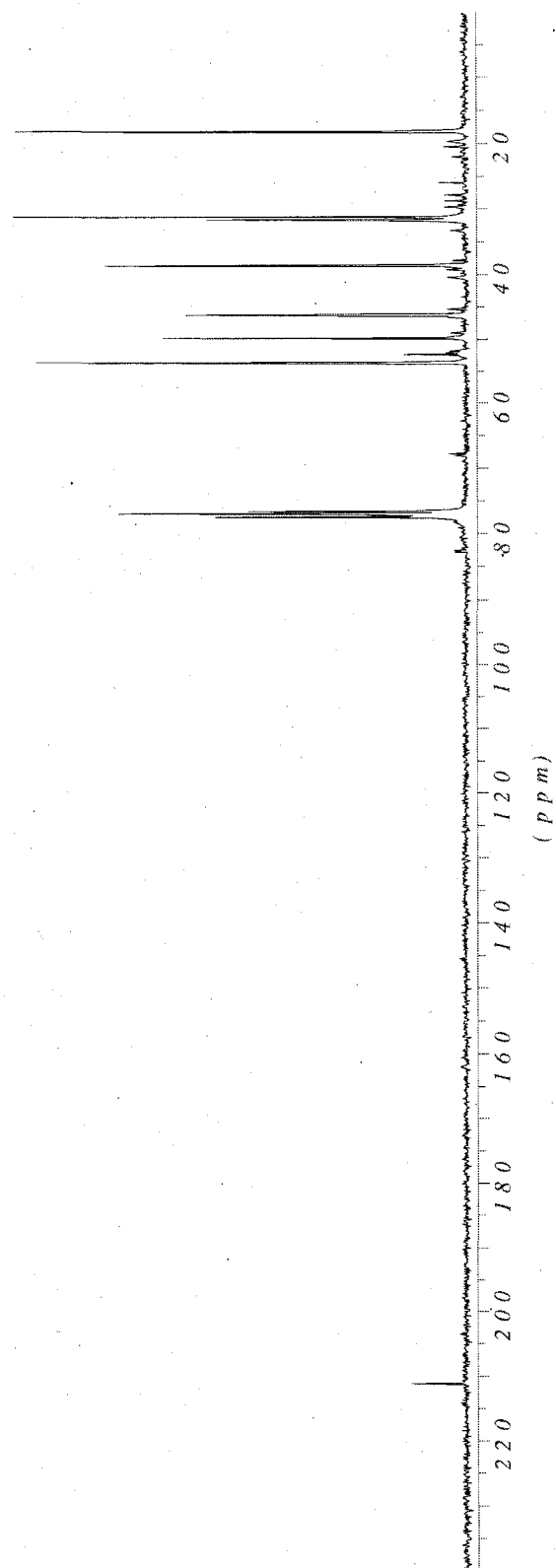
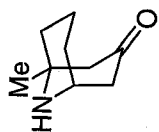


ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES

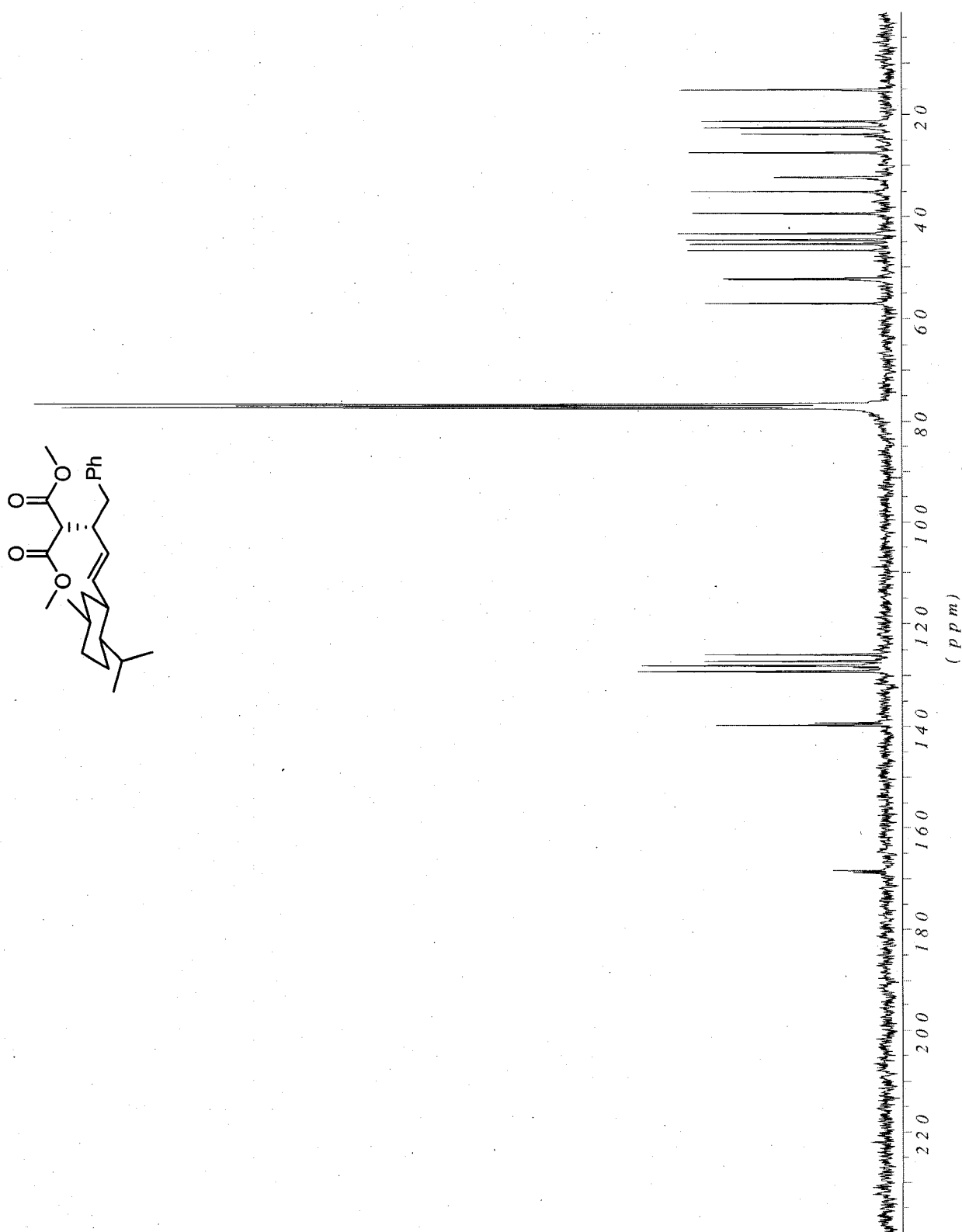
(-)-Adaline (81)



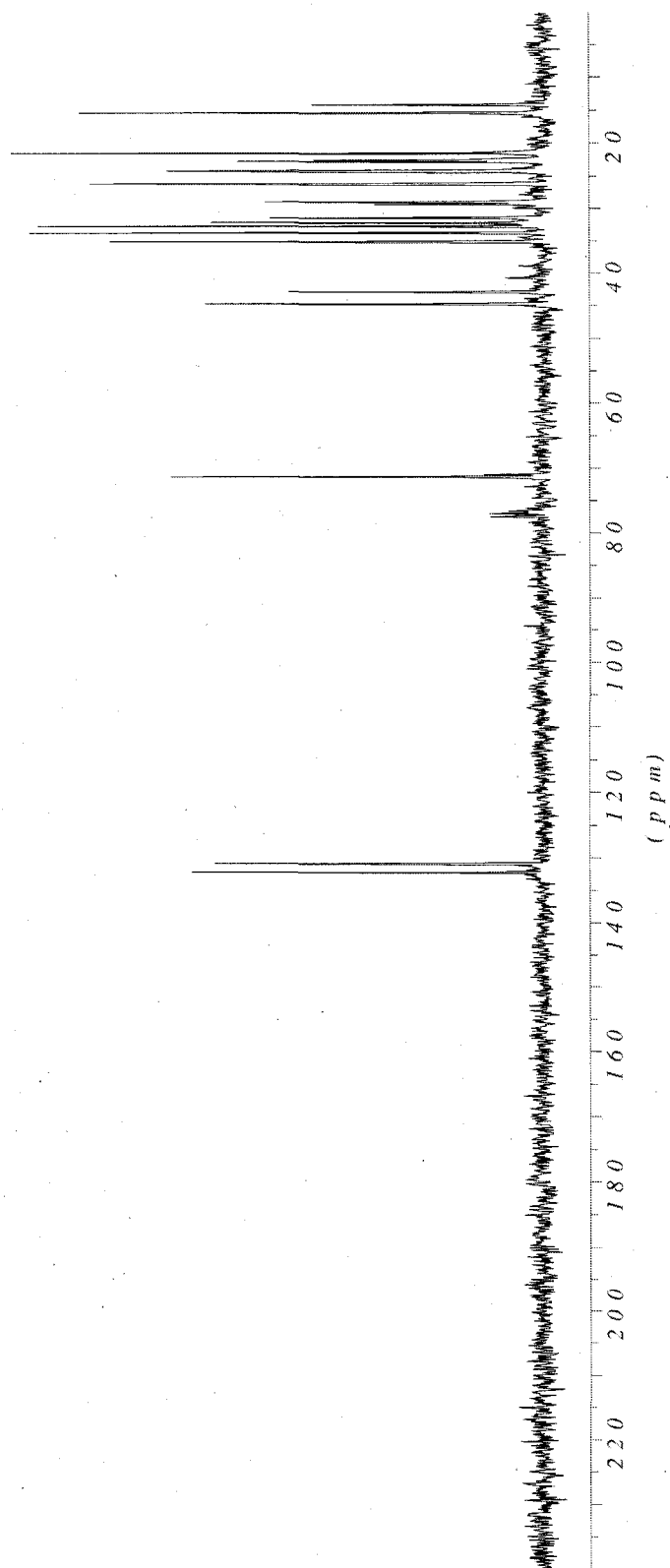
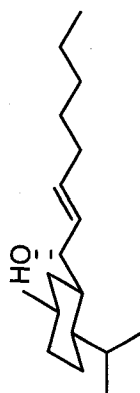
(+)-Euphoccinine (82)



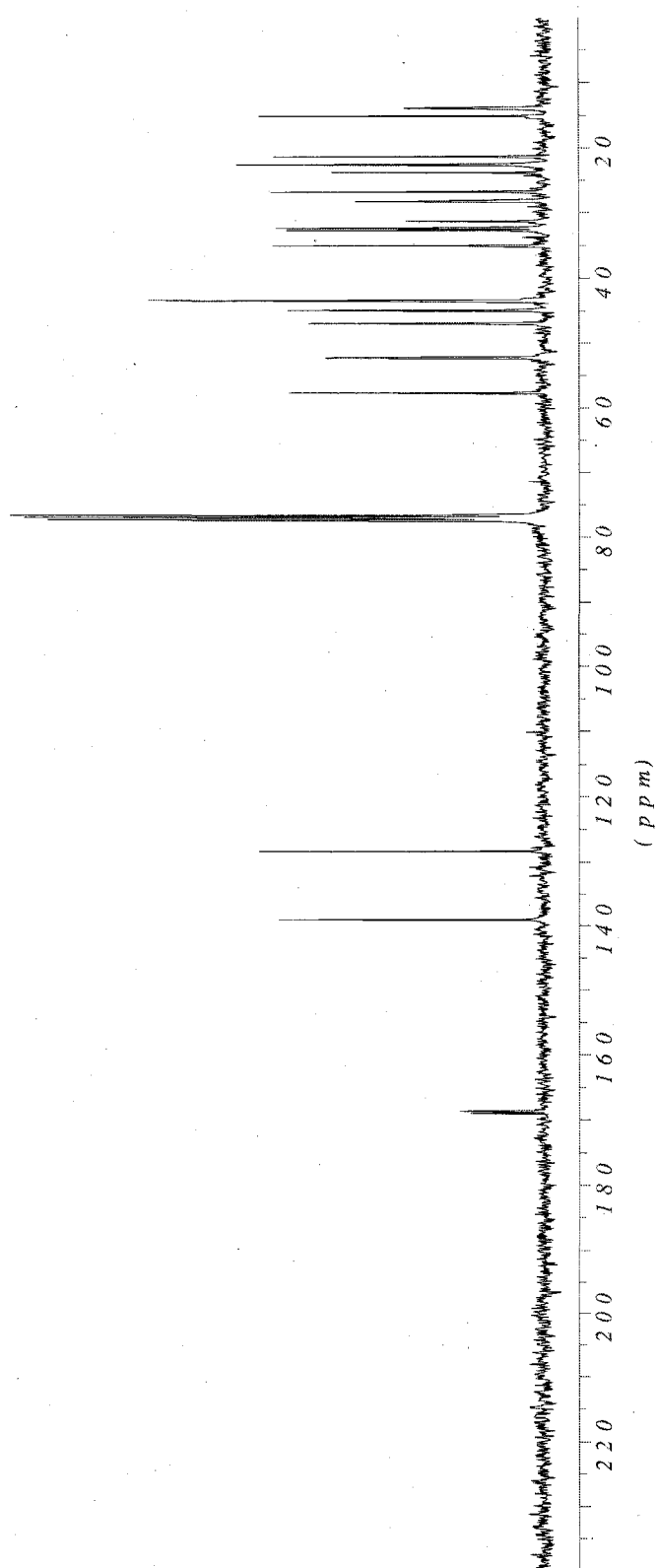
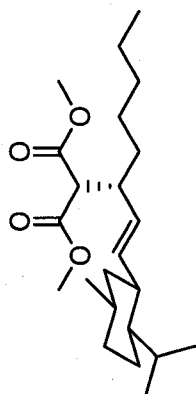
Malonate de diméthyl 2-((*R,E*)-4-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-1-phénylbut-3-én-2-yl) (134)



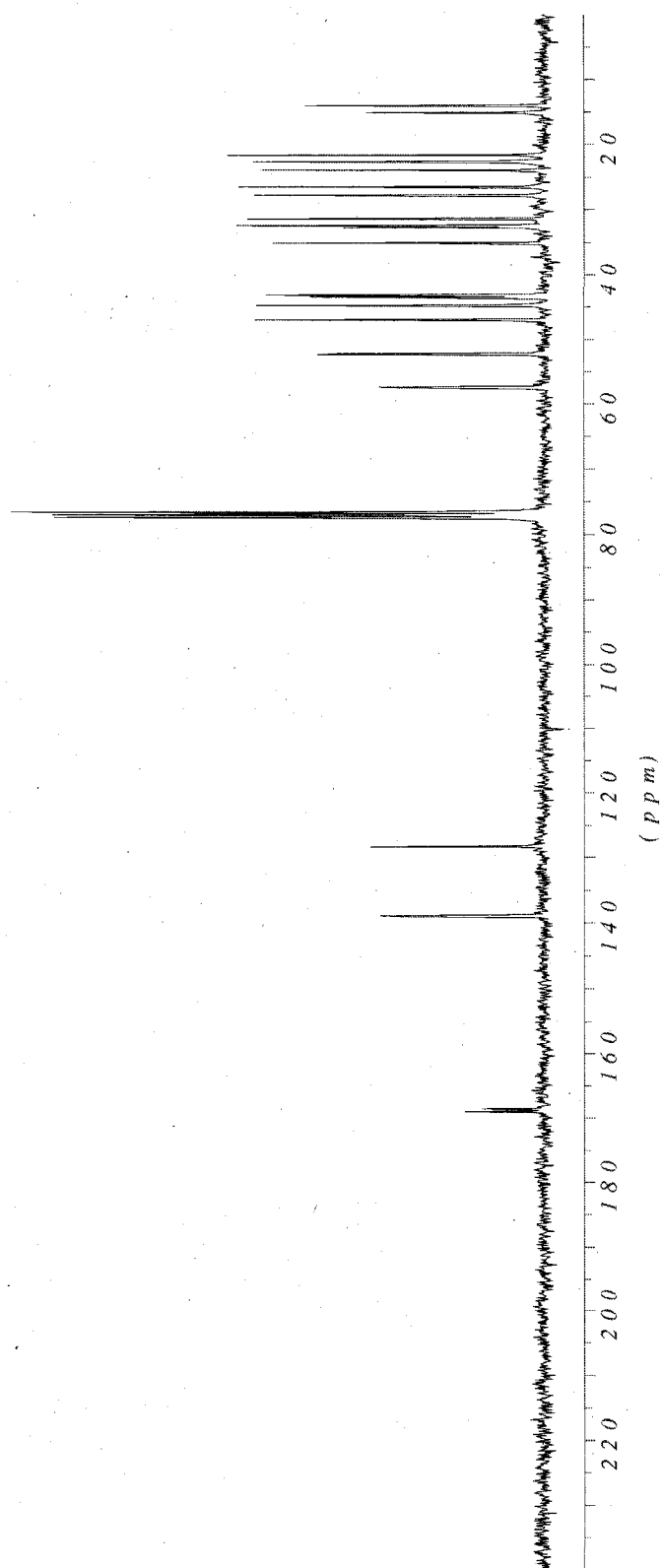
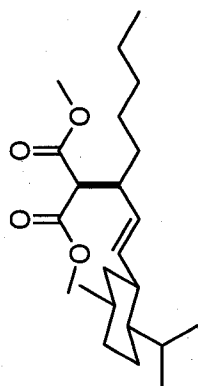
(*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-2-én-1-ol (143)



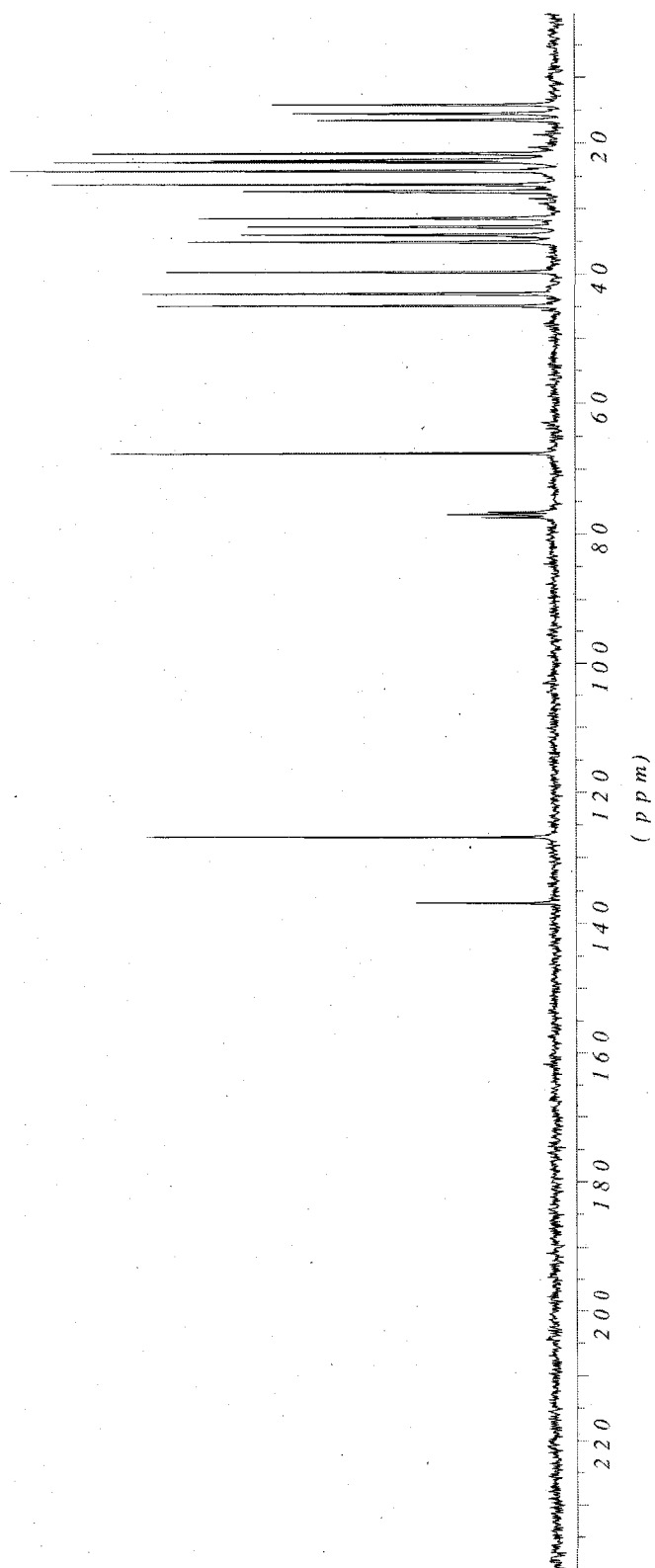
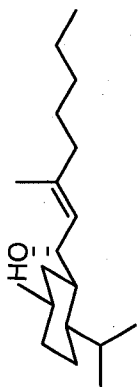
Malonate de diméthyl 2-((*R,E*)-1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-1-én-3-yl) (147)



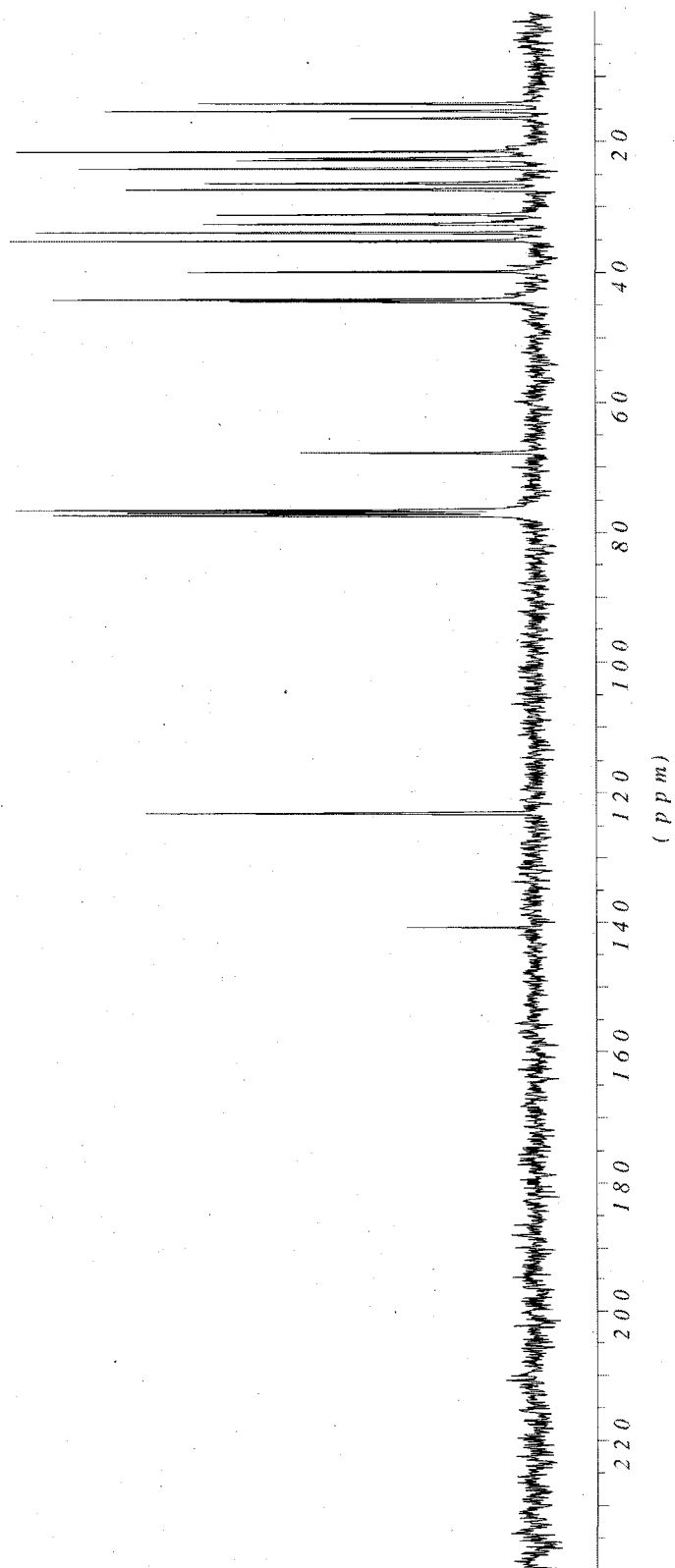
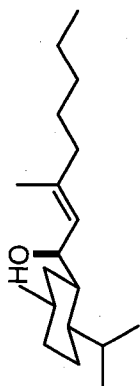
Malonate de diméthyl 2-((*S,E*)-1-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)oct-1-én-3-yl) (150)



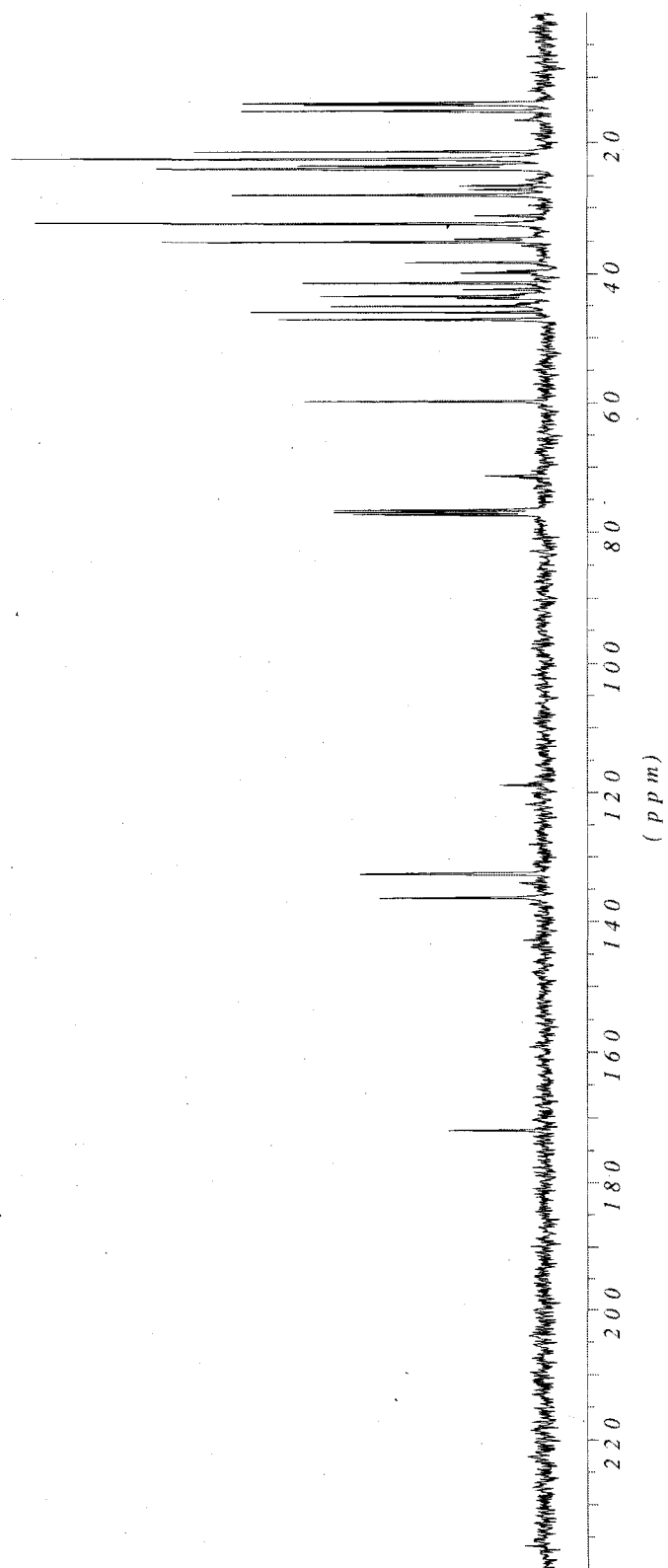
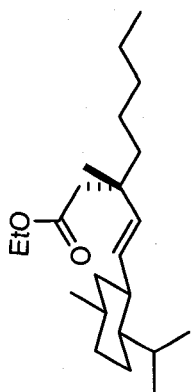
(*S,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthyl-2-én-1-ol (166)



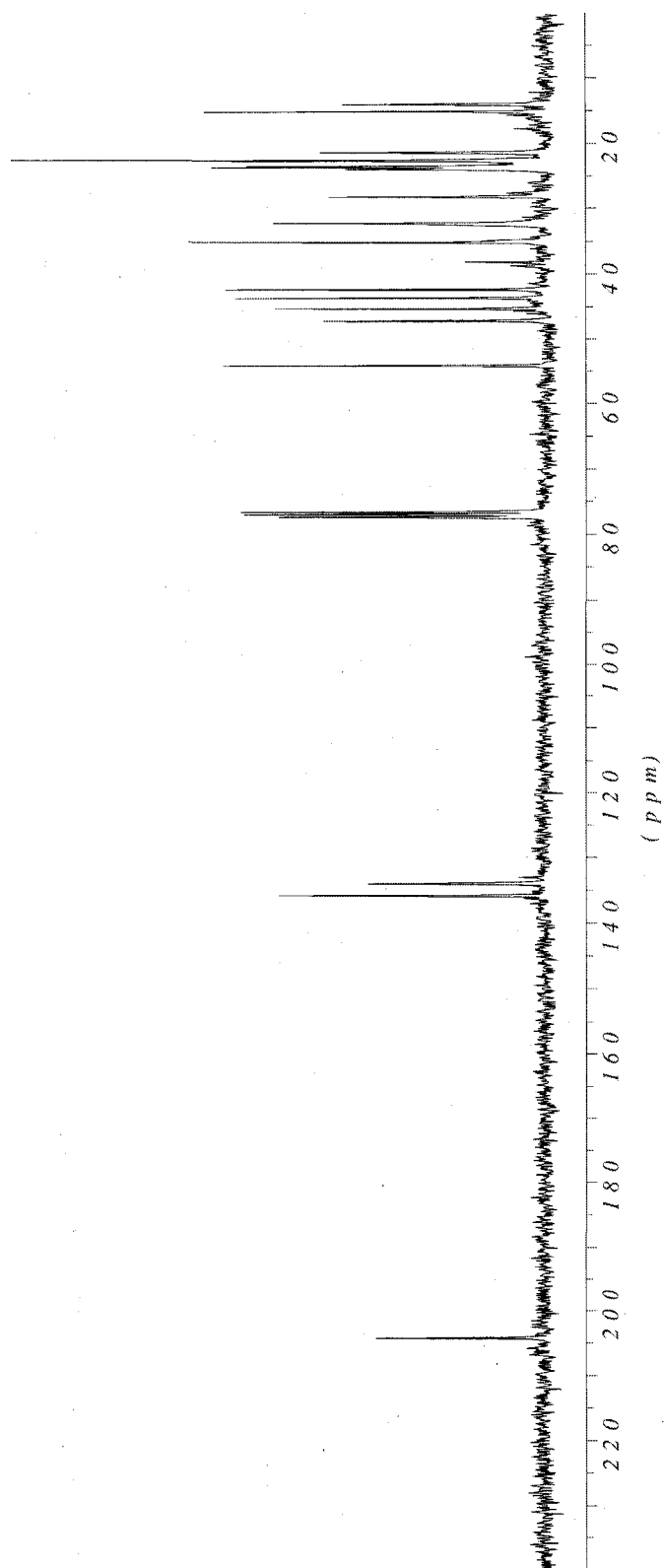
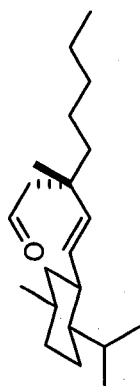
(*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthyl-oct-2-én-1-ol (167)



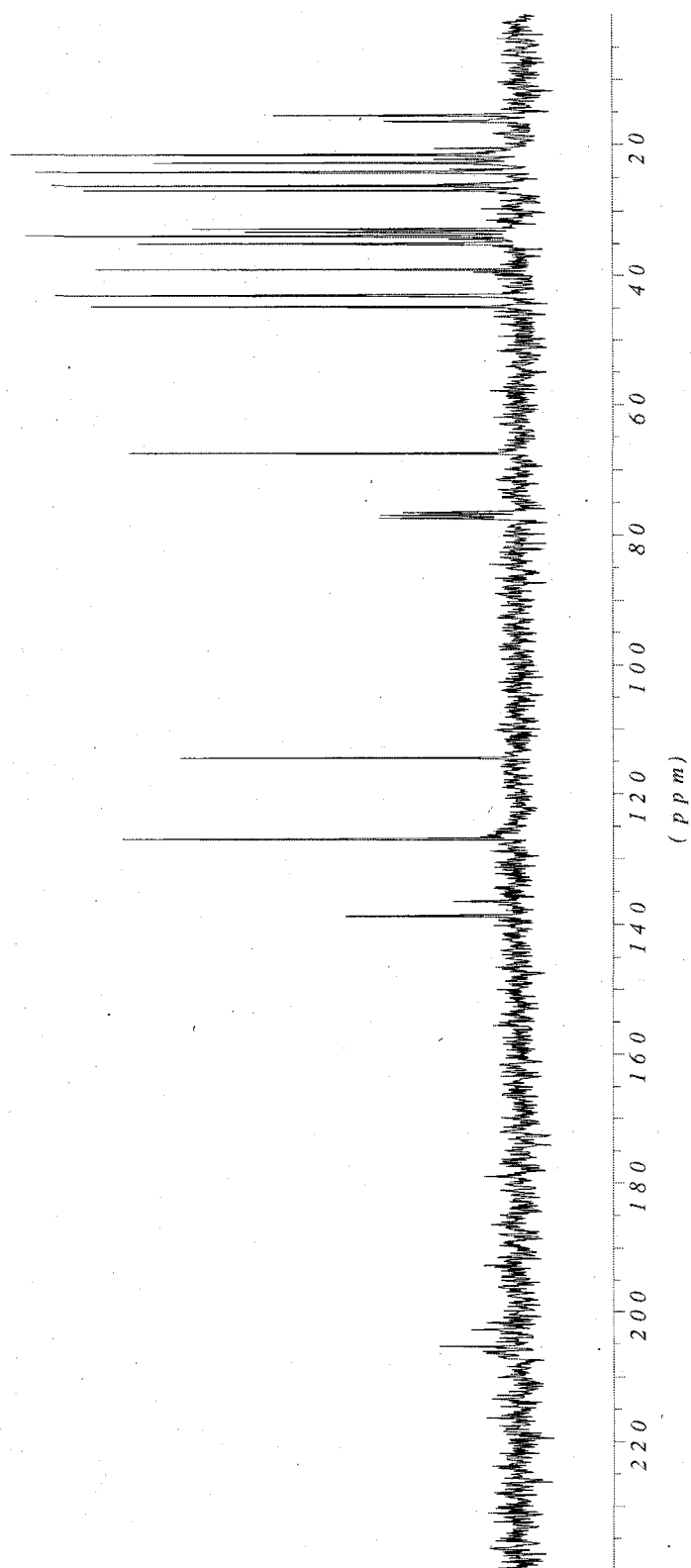
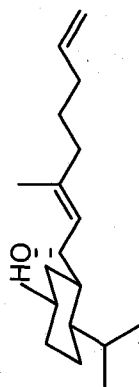
(S)-Éthyl 3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-octanoate (199)



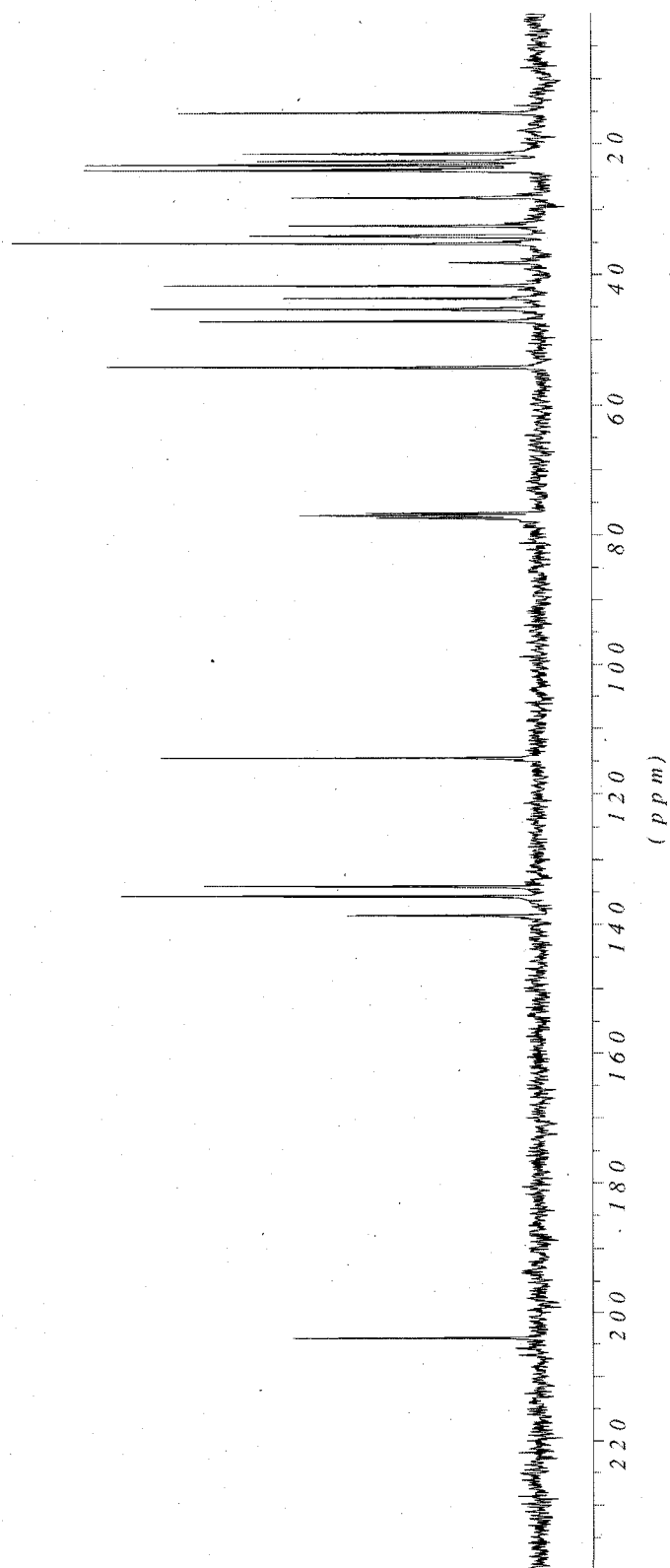
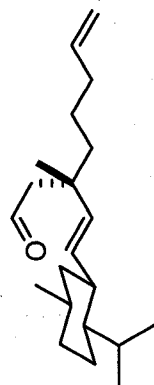
(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyloctanal (205)



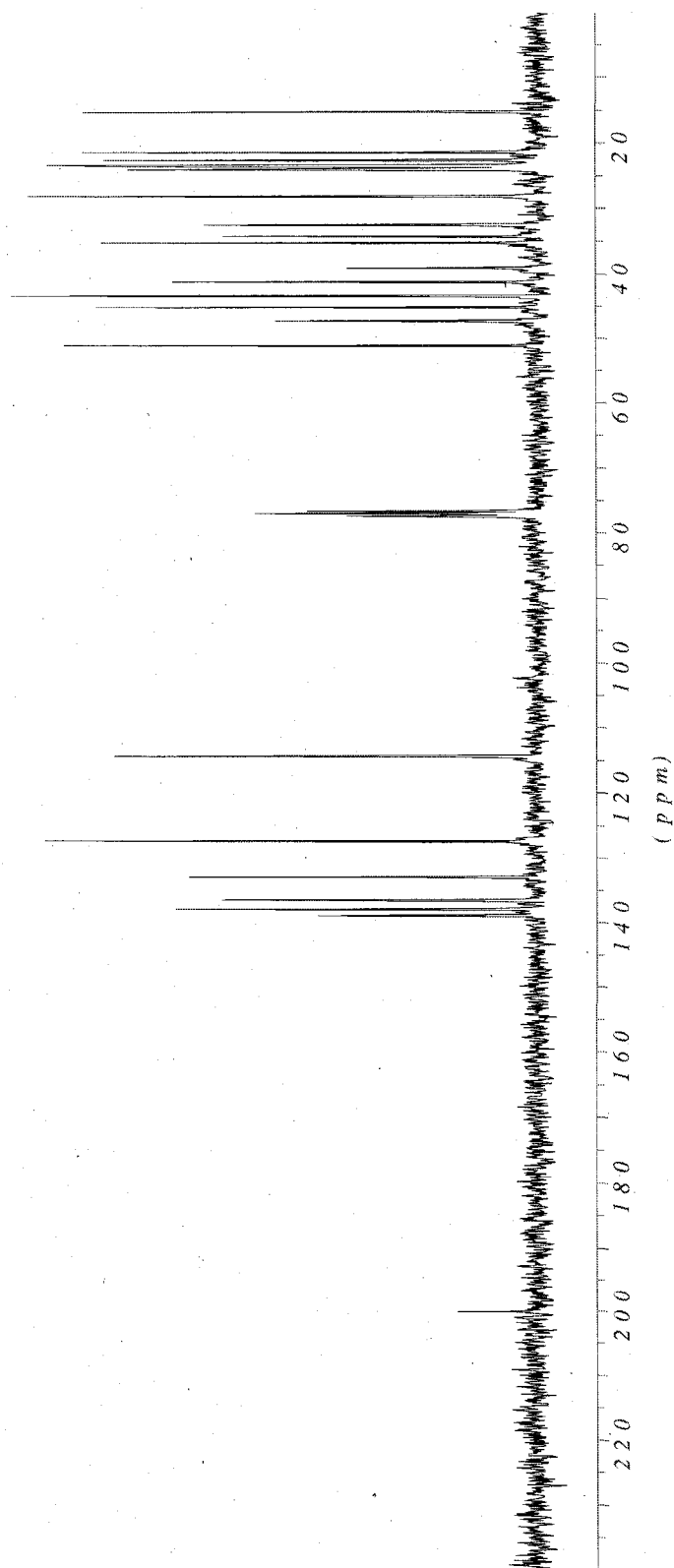
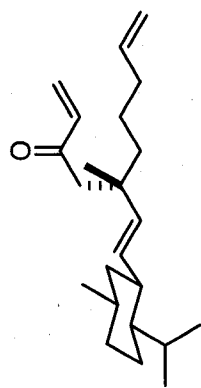
(*S,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthylocta-2,7-dién-1-ol (208)



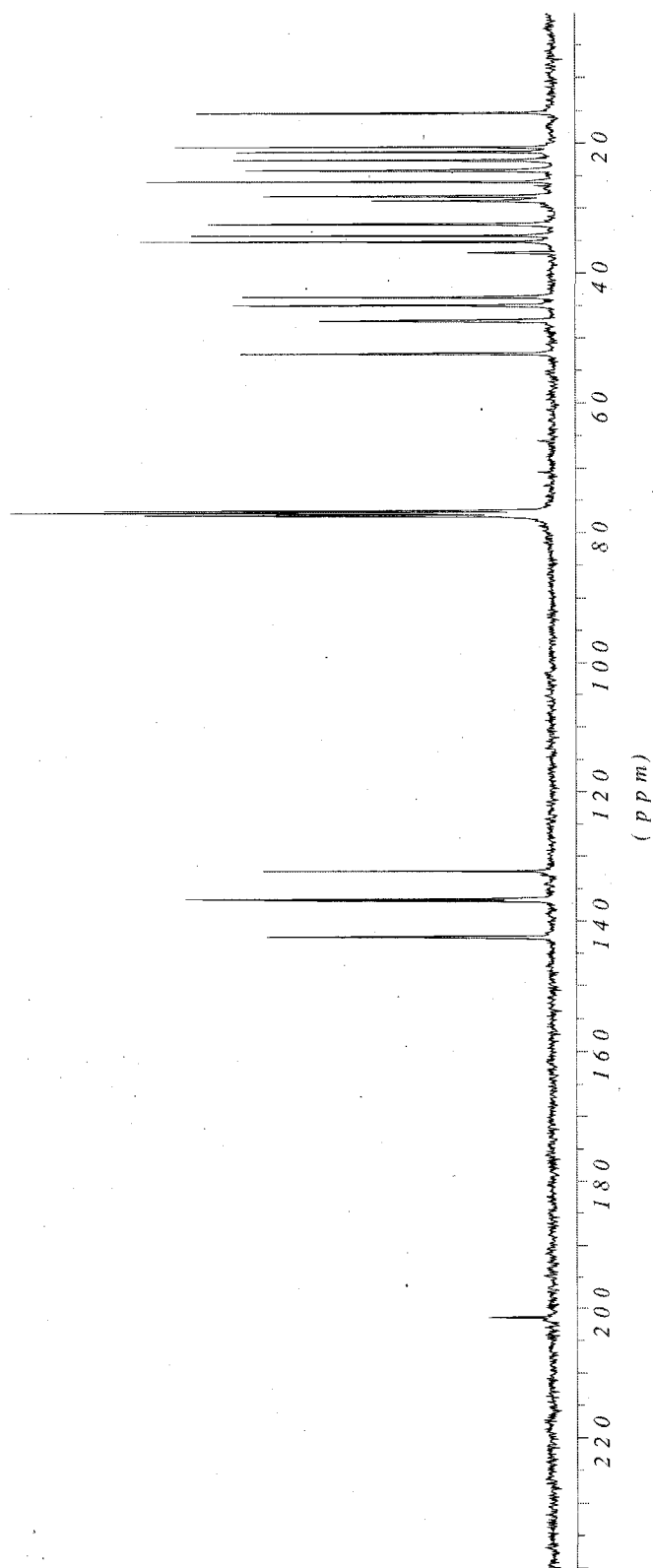
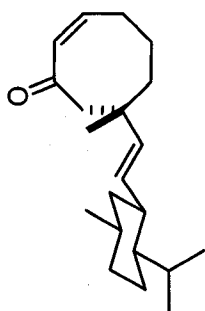
(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-oct-7-éнал (209)



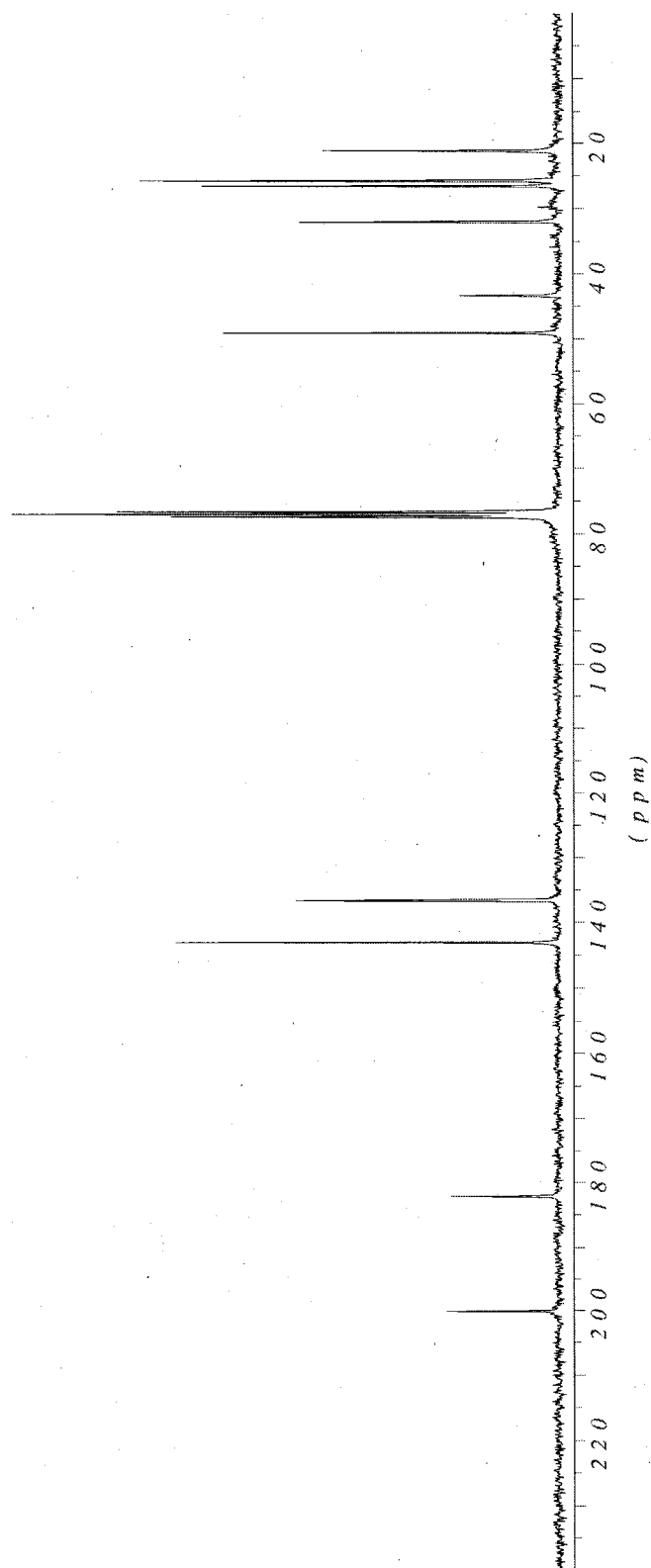
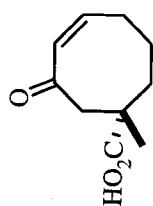
(S)-5-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-5-méthyl-déca-1,9-diène-3-one (210)



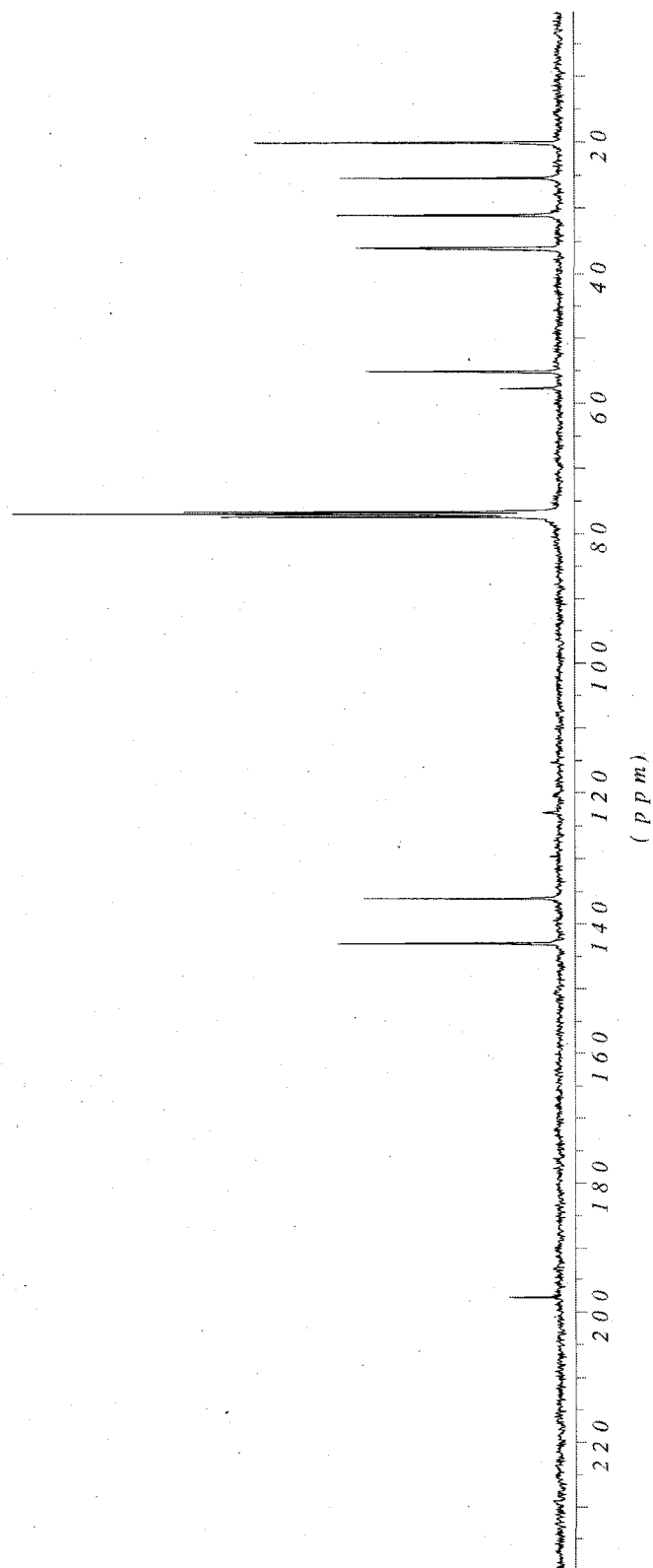
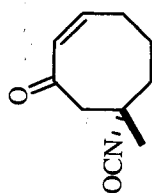
(S,2Z)-7-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-7-méthylcyclooct-2-énone (211)



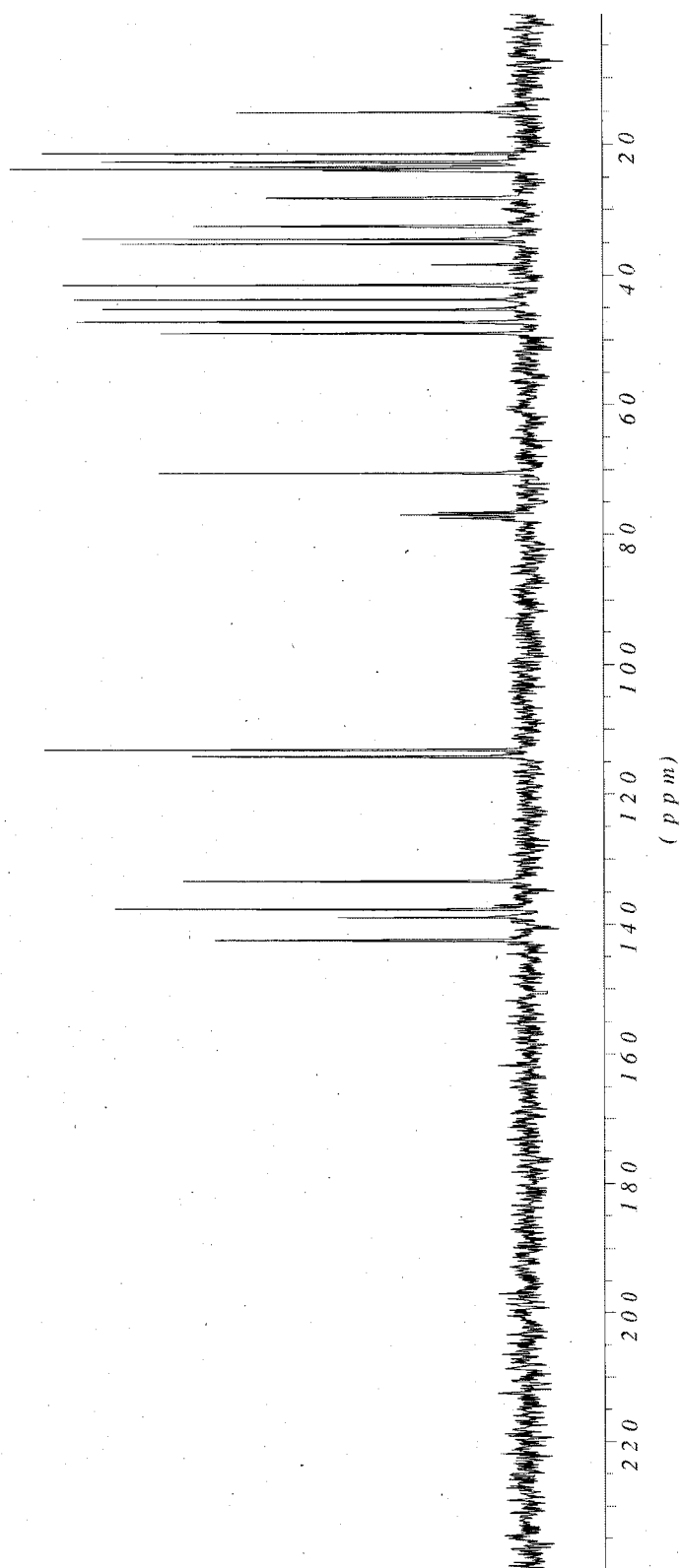
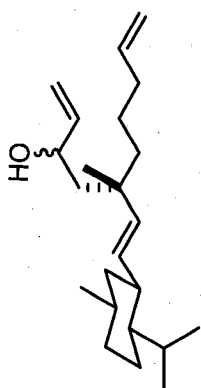
Acide (S,Z)-1-méthyl-3-oxocyclooct-4-ènecarboxylique (212)



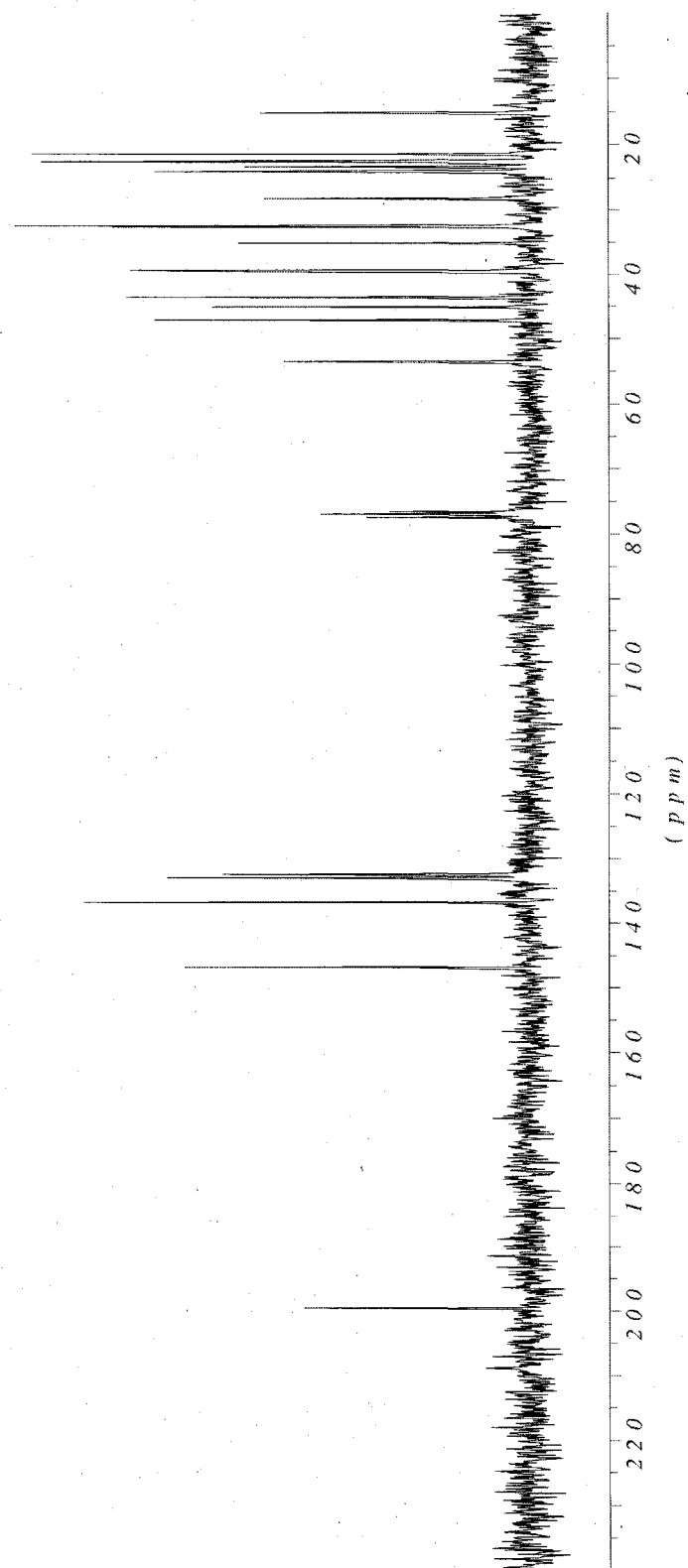
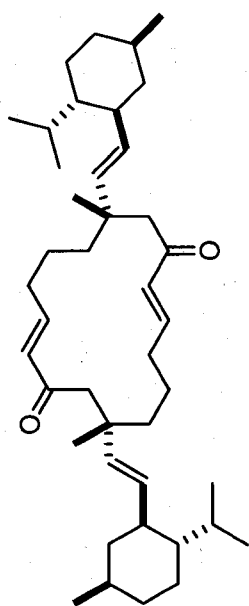
(S,Z)-7-Isocyanato-7-méthylcyclooct-2-énone (213)



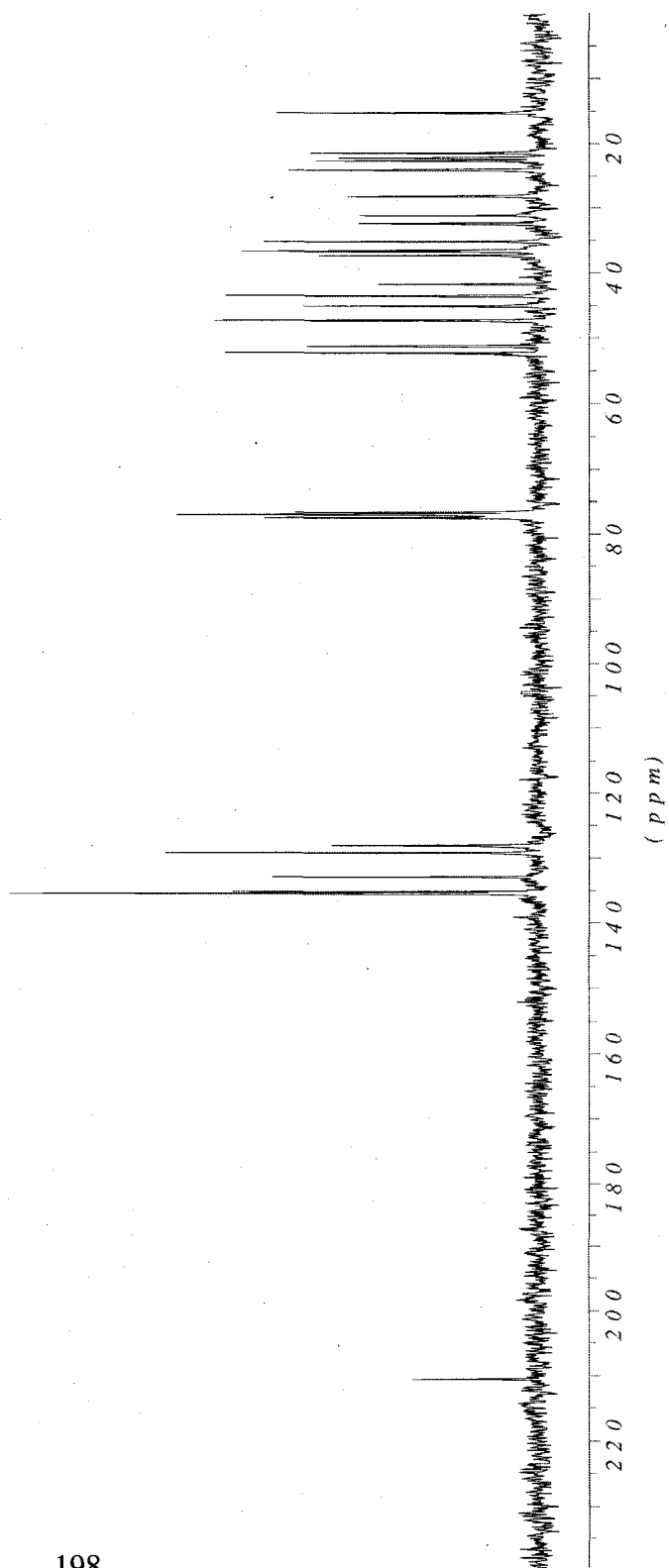
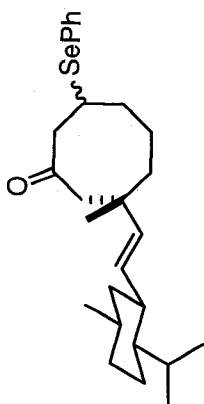
(S)-5-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-5-méthyl-déca-1,9-dién-3-ol (217)



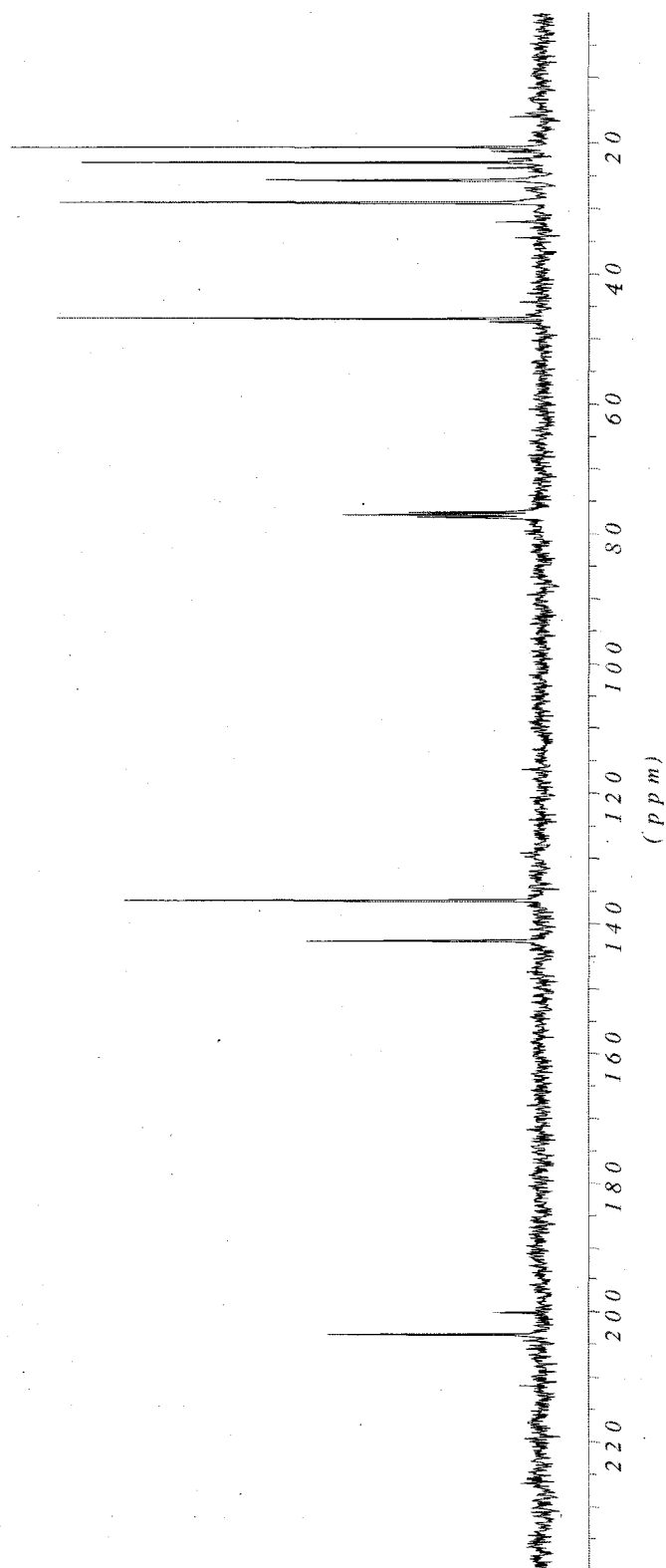
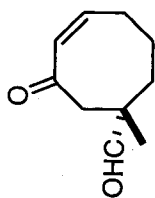
(2*E*,7*S*,10*E*,15*S*)-7,15-bis((*E*)-2-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-7,15-diméthylcyclohexadéca-2,10-diène-1,9-dione (228)



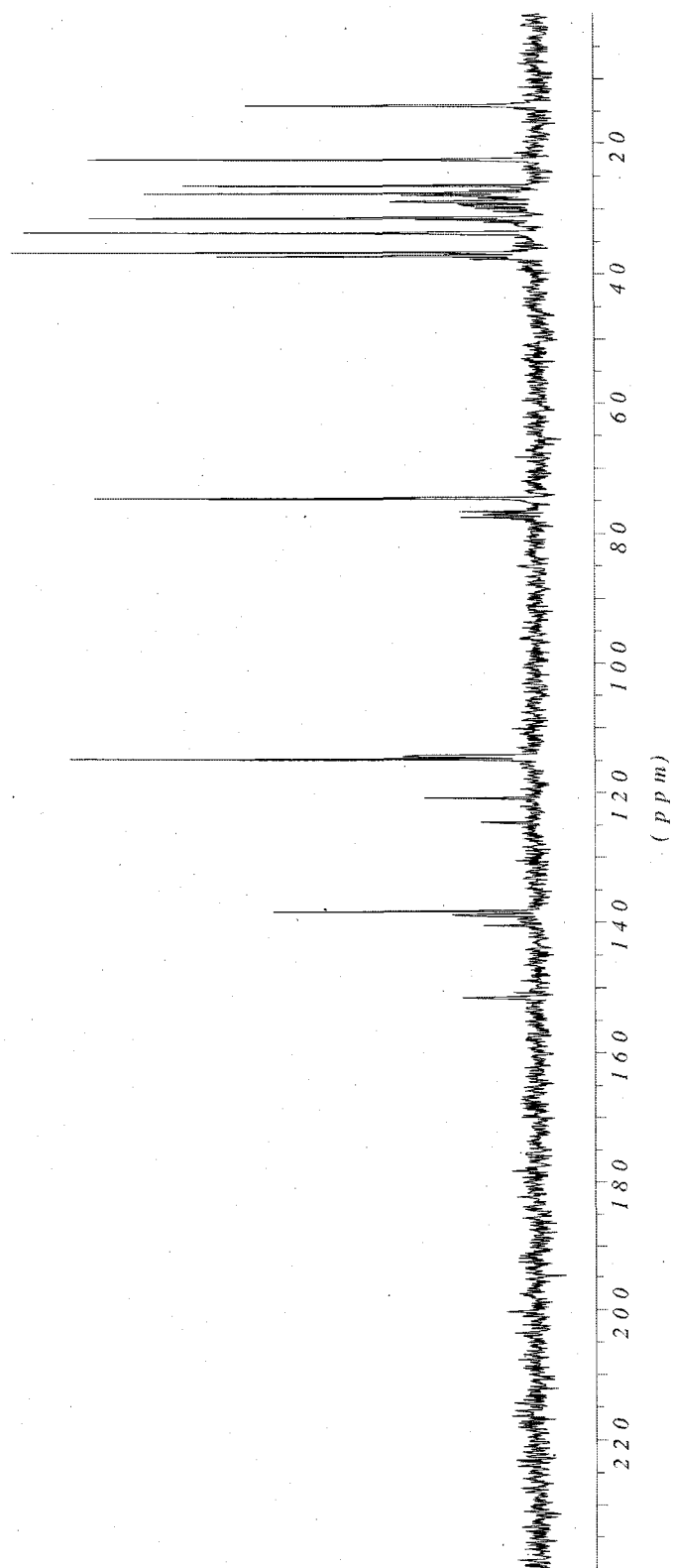
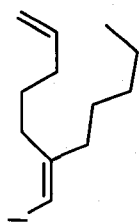
(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-7-(phénylsélanyl)cyclooctanone (235)



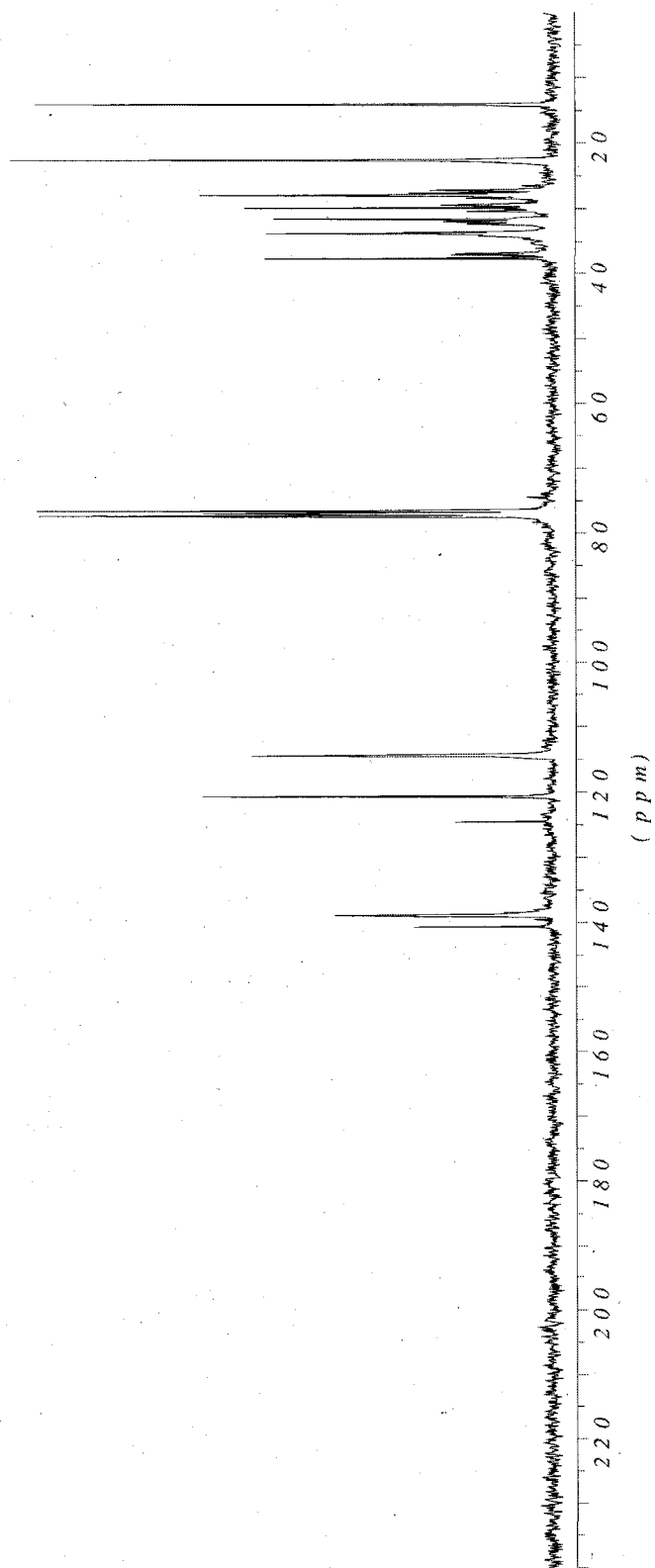
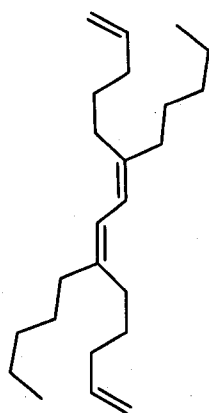
(S,Z)-1-Méthyl-3-oxocyclooct-4-ènecarbaldéhyde (237)



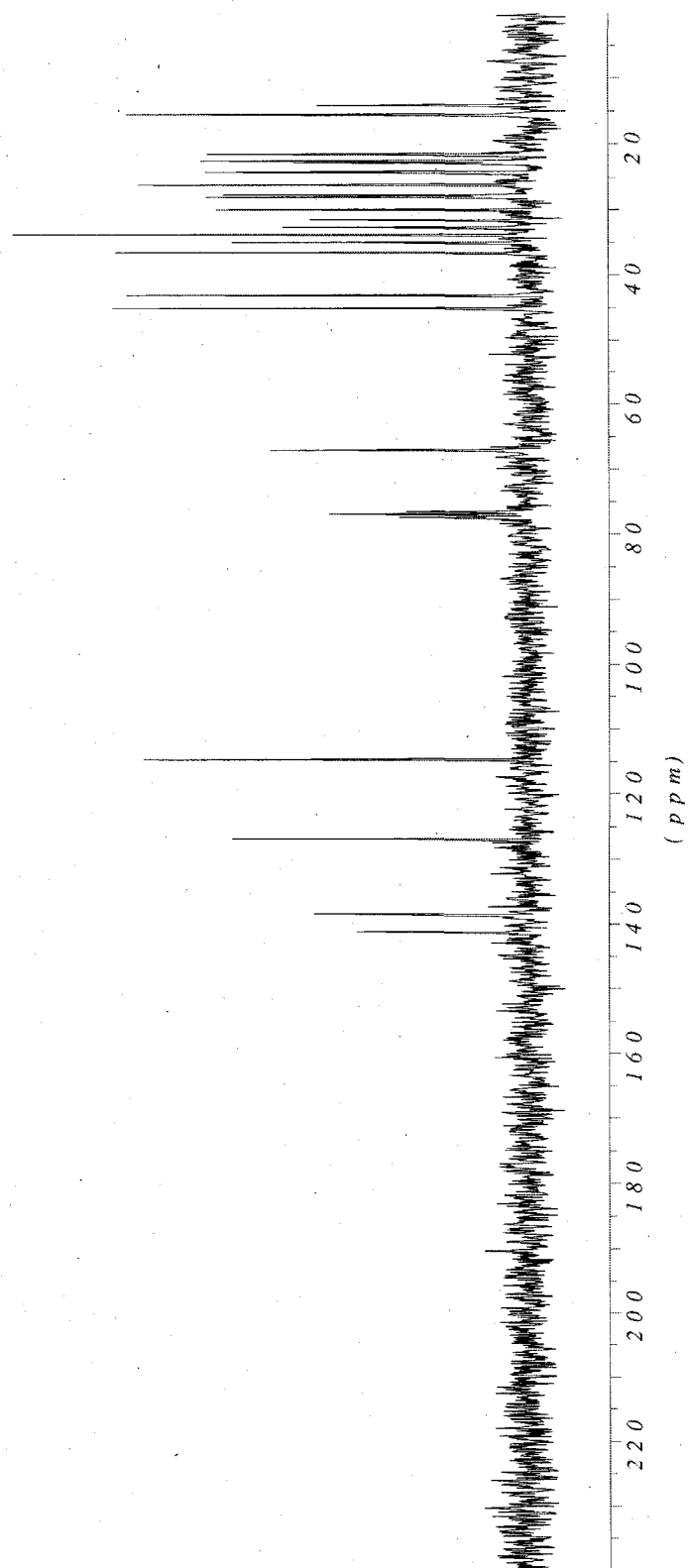
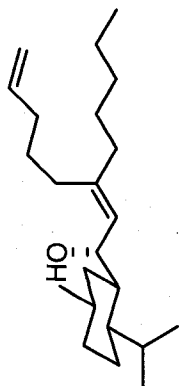
(Z)-6-(Iodométhylène)undéc-1-ène (245)



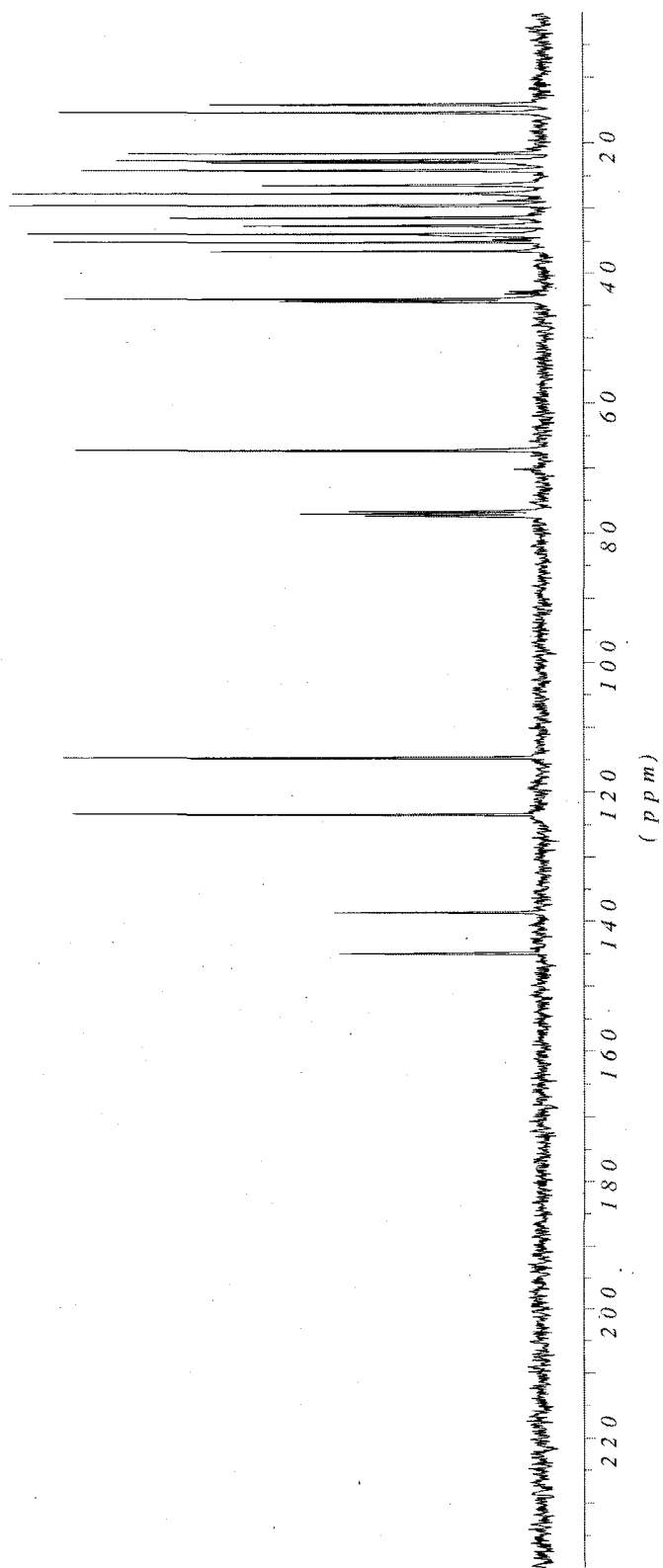
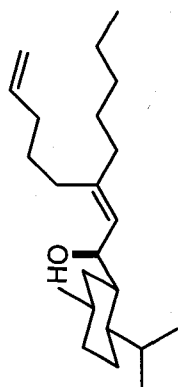
(6Z,8Z)-6,9-Dipentyltétradéca-1,6,8,13-tétraène (249)



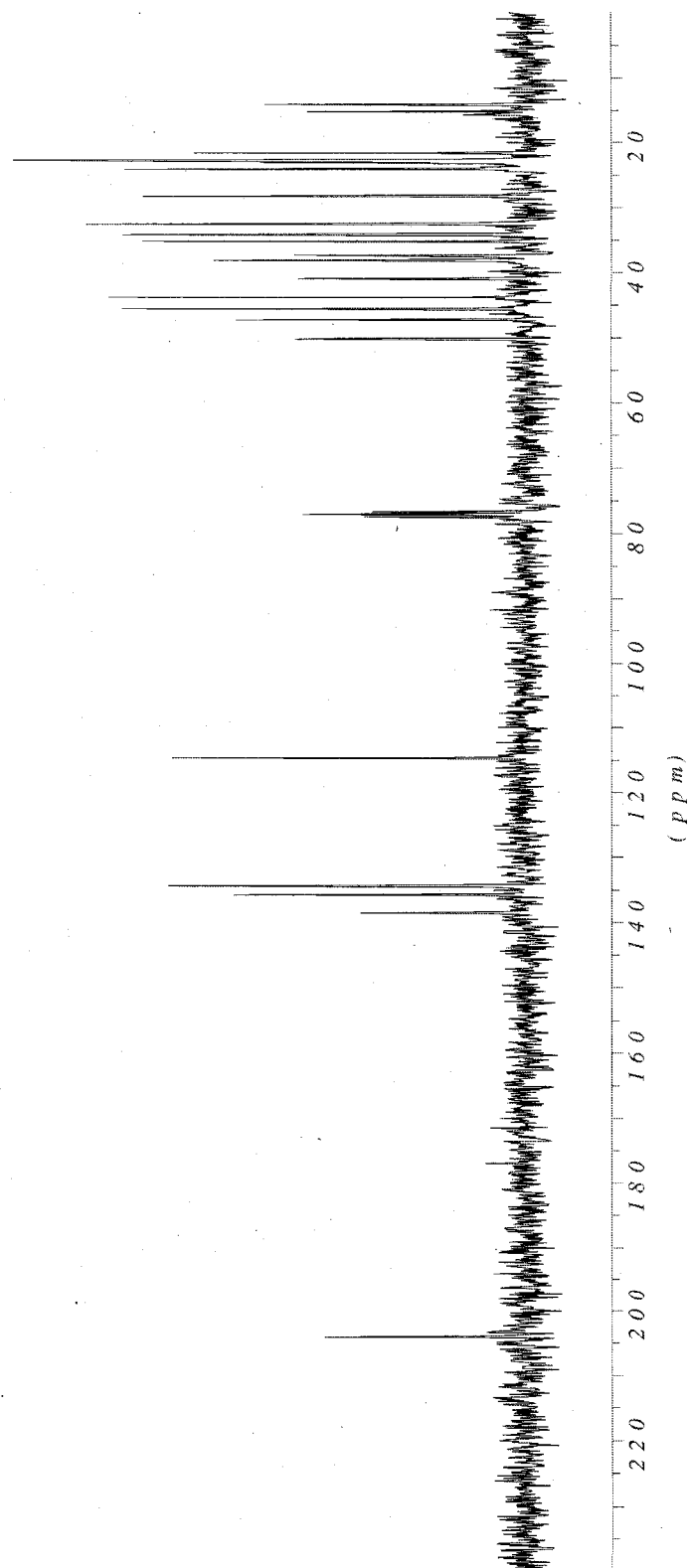
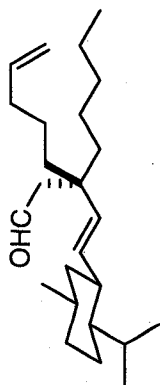
(*S,Z*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-pentylocta-2,7-diène-1-ol (252)



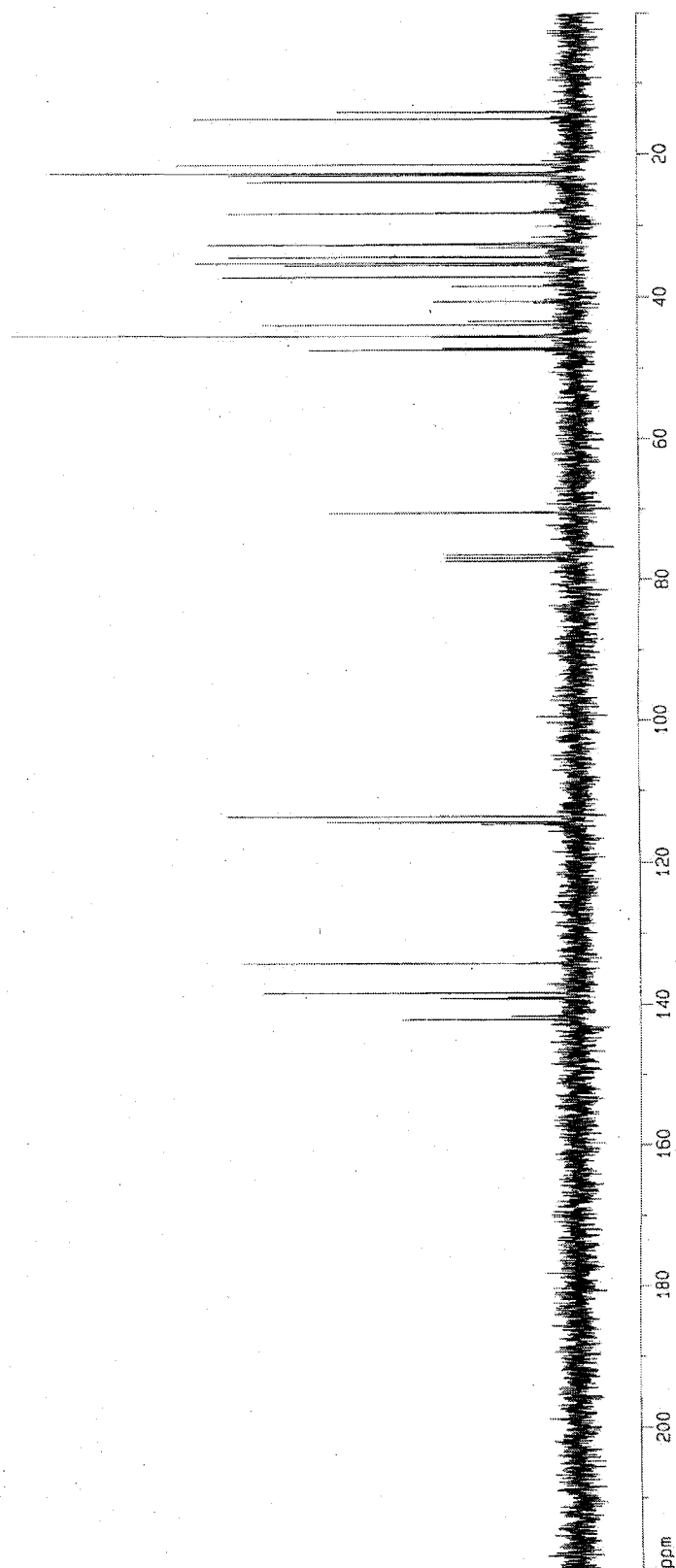
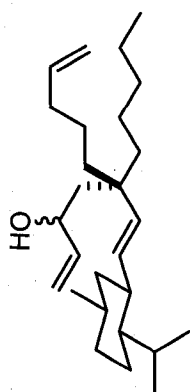
(*R,Z*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-pentylocta-2,7-diène-1-ol (253)



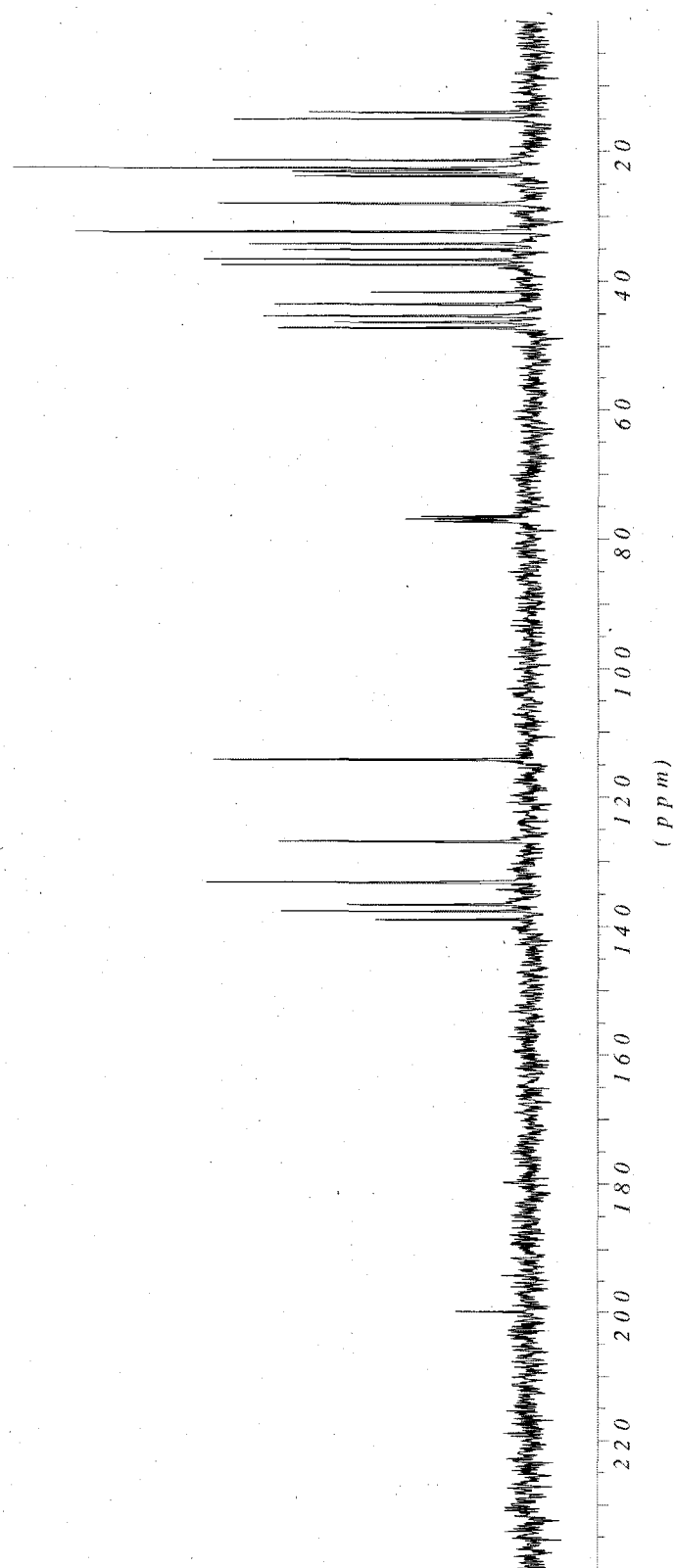
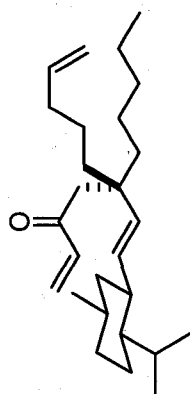
(R)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-pentyloct-7-éнал (254)



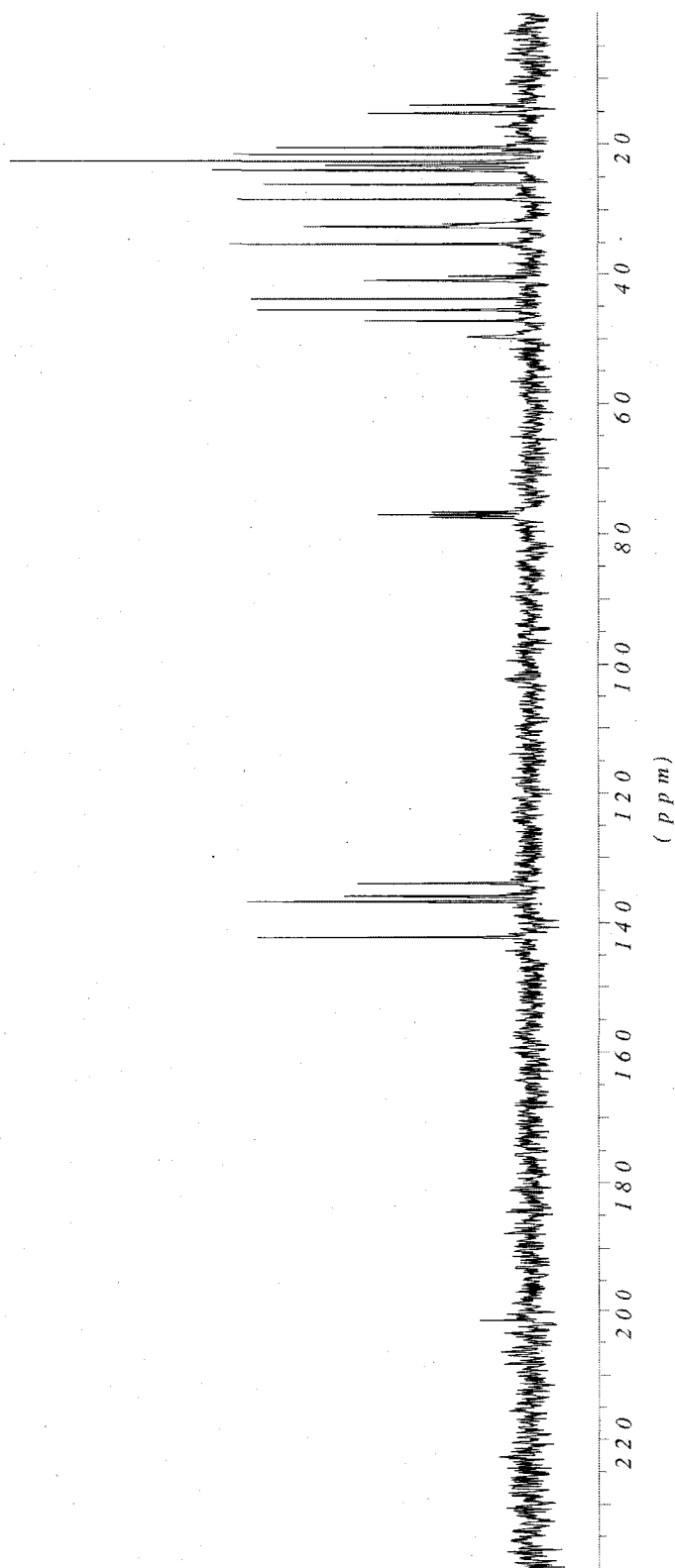
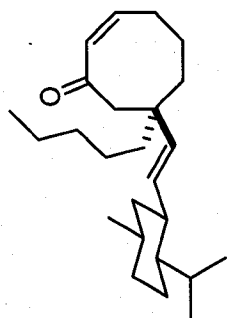
(R)-5-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-5-pentyldéca-1,9-diène-3-ol (255)



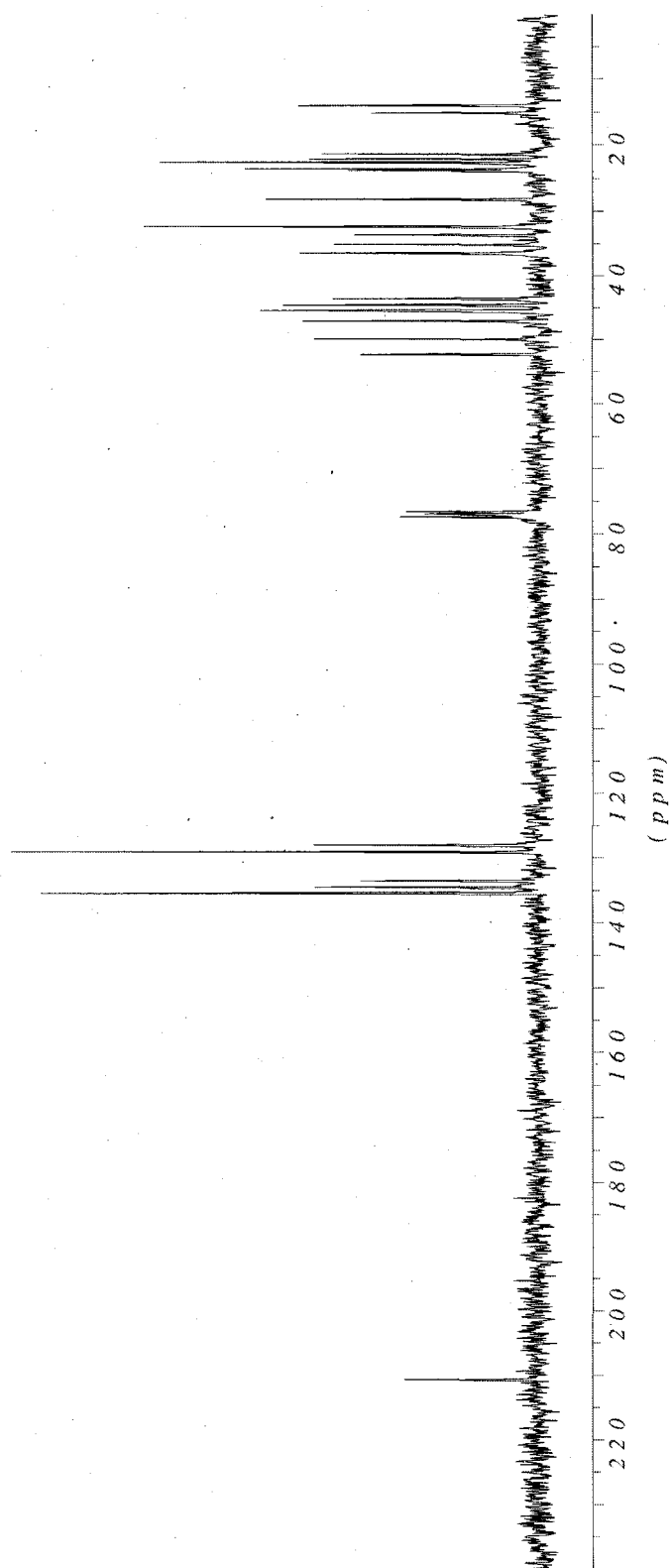
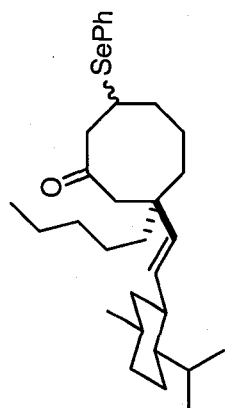
(R)-5-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-5-pentyldéca-1,9-diène-3-one (256)



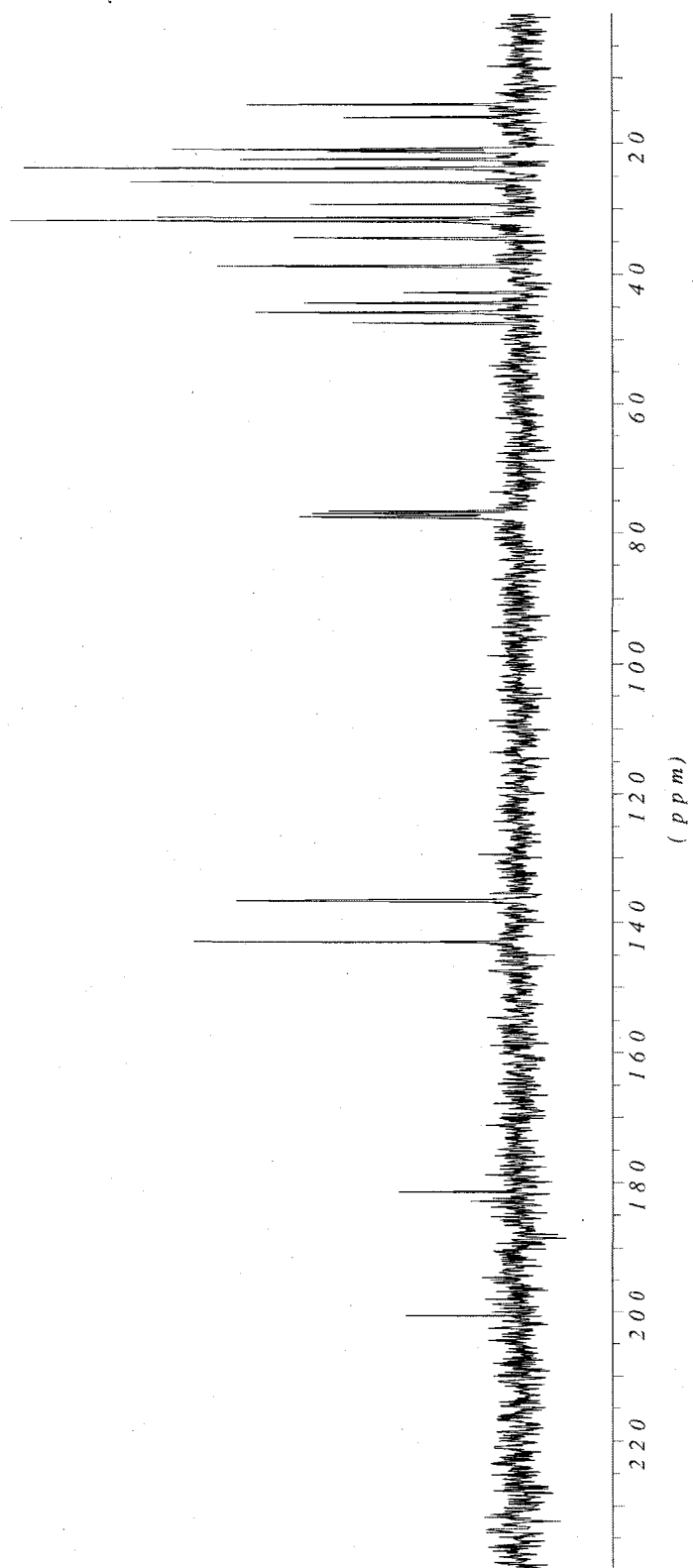
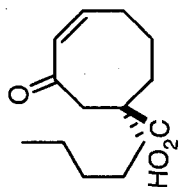
(*R*,2*Z*)-7-((*E*)-2-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-7-pentylcyclooct-2-énone (257)



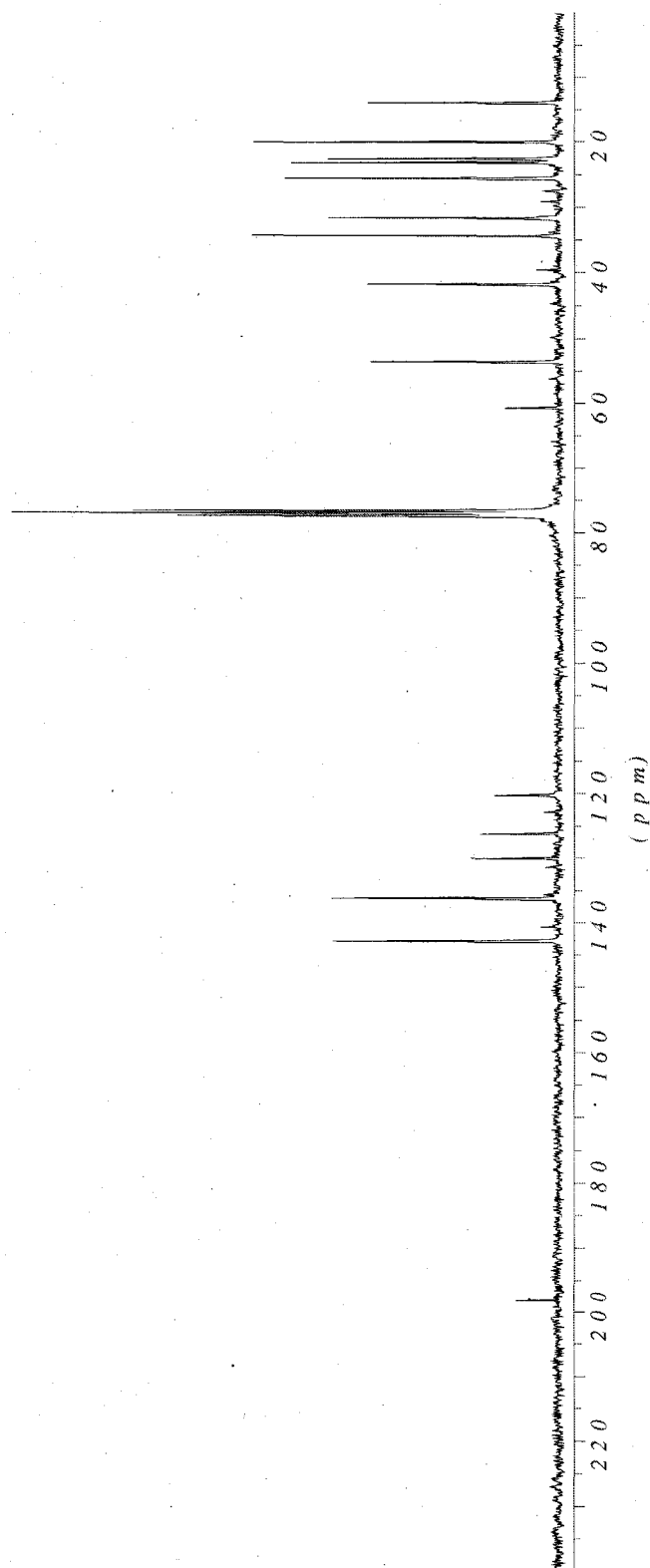
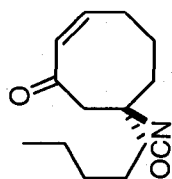
(R)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-pentyl-7-(phénylsélanyl)cyclooctanone (258)



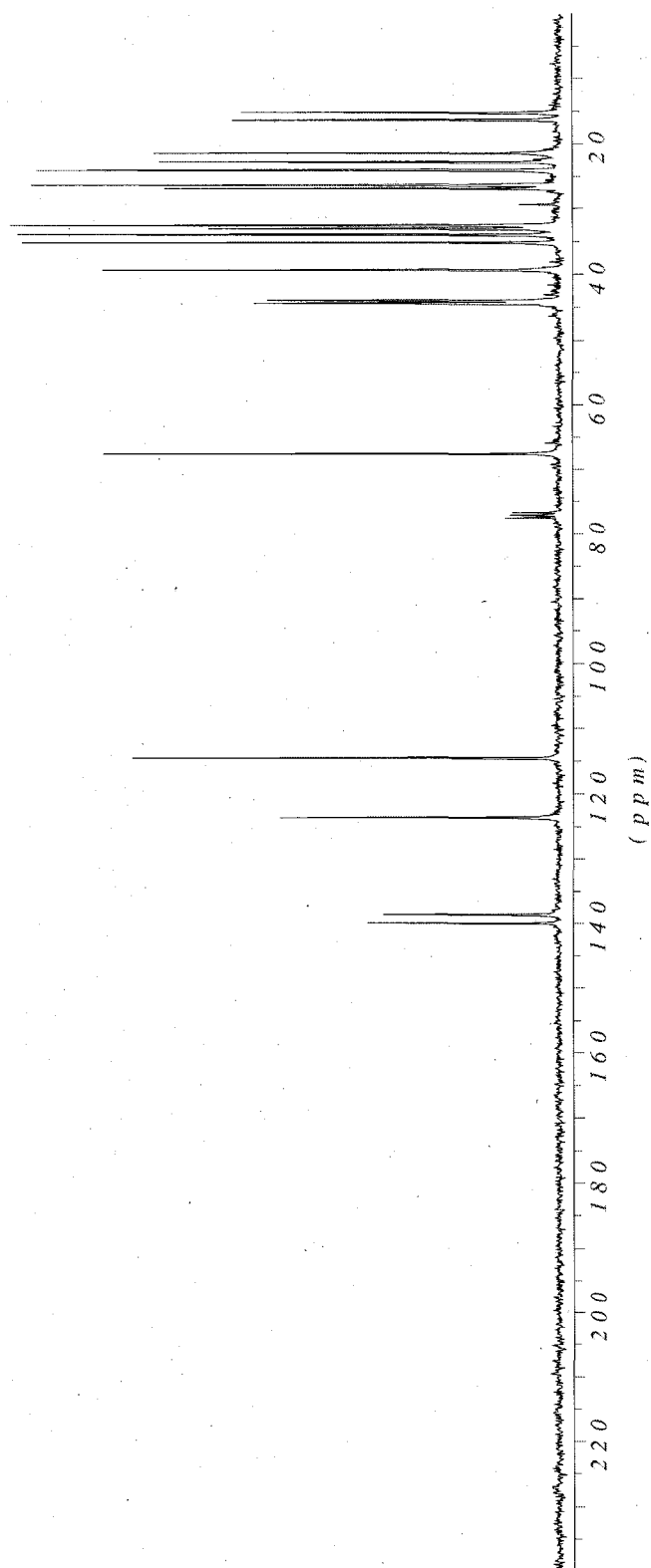
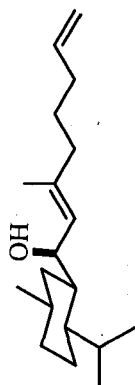
Acide (R,Z)-3-oxo-1-pentylcyclooct-4-ènecarboxylique (259)



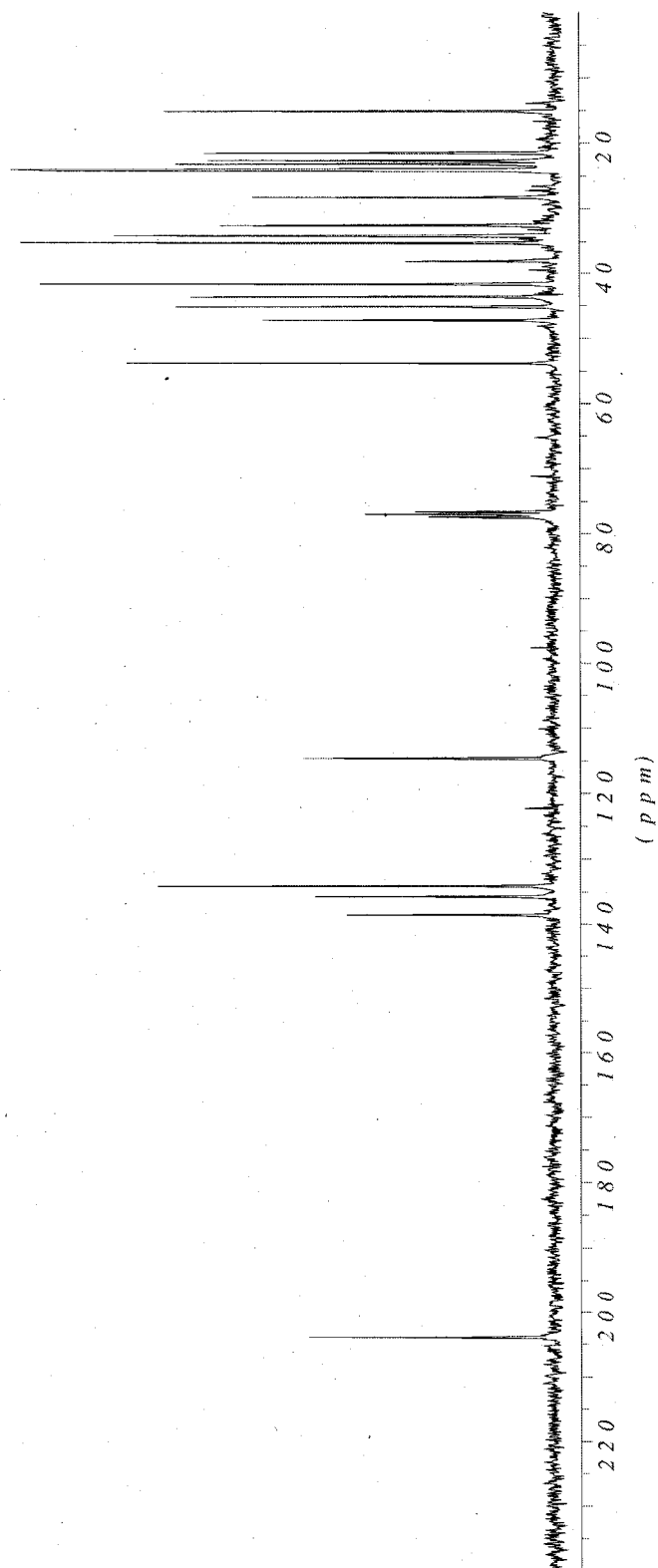
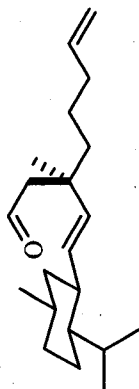
(*R,Z*)-7-Isocyanato-7-pentylcyclooct-2-énone (260)



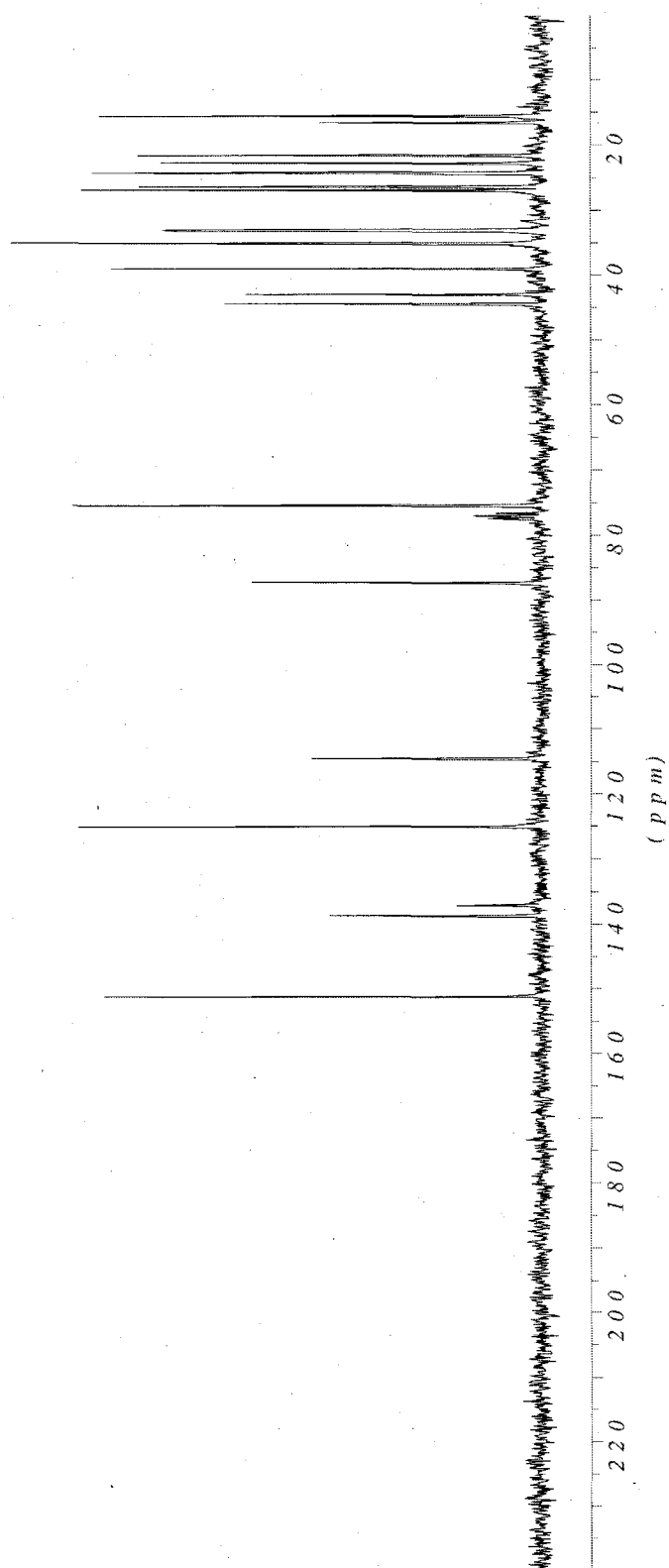
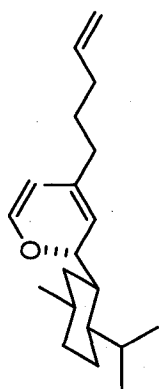
(*R,E*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)-3-méthylocta-2,7-dién-1-ol (262)



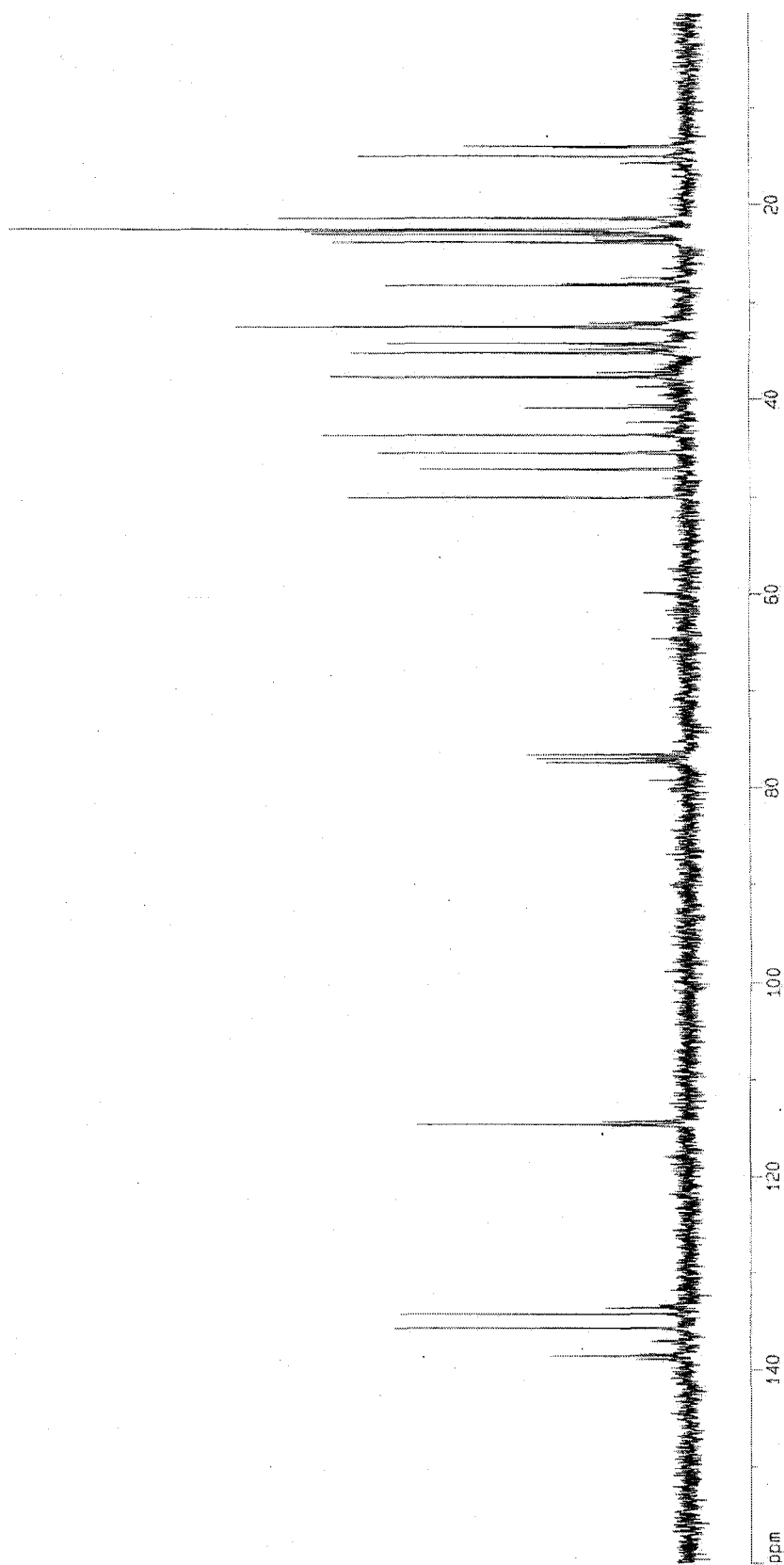
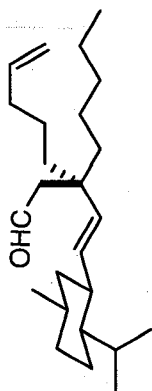
(R)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-méthyl-7-énoal (263)



(1*S*,2*R*,4*R*)-1-Isopropyl-4-méthyl-2-((*S,E*)-3-méthyl-1-(vinyl-oxy)octa-2,7-diényl)cyclohexane (264)



(S)-3-((E)-2-((1S,2S,5R)-2-Isopropyl-5-méthylcyclohexyl)vinyl)-3-pentyl-oct-7-éanal (265)



(1*S*,2*R*,4*R*)-1-Isopropyl-4-méthyl-2-((*S*,*Z*)-3-pentyl-1-(vinyl-oxy)octa-2,7-diényl)cyclohexane (266)

